

**Modellversuche
zur Chemie der Ommochrome**

WOLFRAM SCHÄFER

Modellversuche zur Chemie der Ommochrome

Synthese des 4.6(7)-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8);
Über die Phenoxazonsynthese aus Hydroxy-chinonen und
o-Aminophenolen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von
WOLFRAM SCHÄFER
aus Mannheim

Juni 1959

V.Referent : Prof. Dr.A.Butenandt.

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1959

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1957 bis April 1959 am Max-Planck-Institut für Biochemie München durchgeführt.

Meinem Lehrer

Herrn Prof. Dr. A. B u t e n a n d t

danke ich herzlich für die großzügige Förderung und Unterstützung der Arbeit.

Herrn Dr. E. Biekert danke ich für seine stetige Hilfsbereitschaft und viele wertvolle Diskussionen. Herrn Prof. Dr. H. Dannenberg verdanke ich viele Anregungen bei der Diskussion der UV-Spektren, Herrn Dr. E. Biekert und Frl. H. Köhler Hilfe bei der Analyse der IR-Spektren. Ihnen allen gilt mein Dank.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Rahmen und Ziel der Arbeit.

I. Vorkommen und Bedeutung der Phenoxazon- farbstoffe	5
II. Synthesen von Phenoxazonen	7

Erster Teil

I. Die Literatur über Chinolinchinone	10
II. Zur Darstellung von Chinolinchinonen	12
III. Decarboxylierung von Chinolin-2-carbonsäuren . .	14
IV. Decarboxylierung von Chinolin-3-carbonsäuren . .	15
V. Synthese des 4.6-Dihydroxy-chinolin- chinons-(5.8)	16
VI. Synthese des 4.7-Dihydroxy-chinolin- chinons-(5.8)	20

Zweiter Teil

I. Die Kondensation von o-Aminophenolen u. Hydroxychinonen zu Phenoxazonen.

1. Allgemeines über Phenoxazone	21
2. Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit	
a) 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon	22
b) o-Aminophenol	23
c) 2-Amino-4-methyl-phenol und 2-Amino-4.6-dimethyl- phenol	25
d) 2-Amino-4-chlor-phenol und 2-Amino-4.6-dichlor- phenol	27

e) 2-Amino-5-nitro-phenol	28
3. Kondensation von 4.6-Dihydroxy-chinolin- chinon-(5.8) mit o-Aminophenolen	30
4. Eigenschaften der Phenoxazone	
a) UV-Spektren der Phenoxazone.	31
b) IR-Spektren der Phenoxazone.	34
c) Das Farbverhalten der Phenoxazone bei Reduktion.	36

II. 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinone - Zwischenstufen bei der Kondensation .

1. Die Austauschreaktion	38
2. Reaktion von 2-Amino-naphthochinon-(1.4) mit o-Aminophenolen und o-Phenylendiamin	40
3. Reaktion von 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphtho- chinon-(1.4) mit subst. o-Aminophenolen	42
4. Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse -- Vorstellungen über den Reaktionsablauf	46
5. Die UV- und IR-Spektren der Aminonaphthochinone	
a) Amino-naphthochinone mit einem UV-Maximum bei 480 m μ	47
b) IR-Spektren einiger Anilino-naphthochinone . . .	49
c) UV-Spektren der o-Hydroxy-anilino-naphtho- chinone-(1.4)	50
d) Die Konstitution des bei 380 m μ absorbierenden Chromophores	54
6. Über den Reaktionsmechanismus der untersuchten Phenoxazonsynthese	58
Zusammenfassung	62
Beschreibung der Experimente	65

Rahmen und Ziel der vorliegenden Arbeit
-.-.-.-.-

I. Vorkommen und Bedeutung der Phenoxazonfarbstoffe.

Phenoxazone, ihrer chemischen Natur nach lange bekannt, gewannen erst in neuerer Zeit an Interesse, als man ihr Vorkommen und ihre Bedeutung als Naturfarbstoffe kennenlernte. Sie wurden zuerst gefunden in den O m m o c h r o m e n, einer besonders im Reich der Arthropoden vorkommenden Klasse von Farbstoffen, die aus Tryptophan als Stoffwechselendprodukte hervorgehen ²⁾. Die Ommochrome erhielten ihren Namen von BECKER ¹⁾ nach ihrem Vorkommen in den Ommatidien von Insektenaugen. Nähere Untersuchungen haben gezeigt, daß besonders die höhermolekularen O m m i n e Haut- und Augenpigmente bei Cephalopoden, Crustaceen und vielen Insektenordnungen sind. Die niedermolekularen O m m a t i n e wurden bisher bei Bienen, Fliegen und Schmetterlingen gefunden.

Die Ommochrome sind infolge ihrer Verbreitung im Tierreich anderen, lange bekannten Farbstoffklassen, z.B. den Carotinoiden, durchaus gleichbedeutend. Ihr häufiges Auftreten als Augenpigmente läßt vermuten, daß sie in den Chemismus des Sehvorgangs eingreifen.

Neuere Arbeiten von BROCKMANN und MUXFELDT ³⁾ haben gezeigt, daß auch der Chromophor der Actinomycine, antibiotisch wirkender Chromoproteide aus Actinomyceten der Streptomyces-Gruppe, ein Phenoxazon ist.

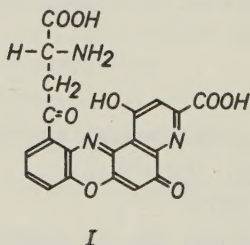
-
- 1) E.Becker, Biol.Zbl. 59, 597 (1939); Naturwiss. 48, 237 (1941); Z.Vererbungsbl. 80, 157 (1942).
 - 2) A.Butenandt, Angew.Chem. 69, 16 (1957).
 - 3) H.Brockmann und H.Muxfelat, Angew.Chem. 68, 69 (1956).

Schließlich konnten CAVILL und TETAZ ⁴⁾ aus *Cariolus sanguineus*, einem bei Wolle Fäulnis hervorrufoenden Pilz, einen roten Farbstoff isolieren, der ebenfalls ein substituiertes Phenoxazon ist. Dieses sog. Polystiktin ist identisch mit dem Cinnabarin aus *Trametes cinnabarina*, das GRIPENBERG und Mitarbeiter ⁵⁾ aus diesem Pilz isolierten.

Auf Grund dieser weiten Verbreitung der Phenoxazonfarbstoffe ist eine systematische Untersuchung der Darstellungsmöglichkeiten und Eigenschaften dieser Verbindungsklasse von Interesse. Entsprechende Untersuchungen, die auch Modellversuche zur Chemie des Phenoxazon-systems einschließen, werden z.Z. durchgeführt ⁶⁻¹⁰⁾.

Arbeiten von BECKER, sowie von BUTENANDT und Mitarbeitern haben gezeigt, daß sich die Ommochrome in zwei Unterklassen einteilen lassen: in die niedermolekularen, dialysablen, alkalilabilen O m m a t i n e, die das Grundgerüst des Phenoxazons besitzen und in die höhermolekularen, nicht dialysablen, alkalistabilen O m m i n e, denen als Chromophor wahrscheinlich das Triphendioxazinsystem zukommt. Die Ommine enthalten im Gegensatz zu den Ommatinen Schwefel.

BUTENANDT und Mitarbeiter ⁶⁾ stellten mehrere Vertreter der Ommatine erstmals in reiner Form dar und begannen mit der Ermittlung ihrer Konstitution. Bisher wurden vier verschiedene Ommatine isoliert:

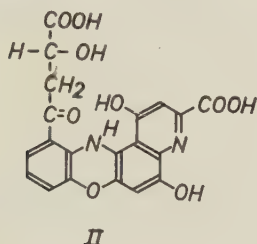


Xanthommatin wurde als erster dieser Farbstoffe aus dem Schlupfsekret des kleinen Fuchses (*Vanessa urticae*) gewonnen. Abbaureaktionen und Synthese zeigen, daß er die Konstitution eines substituierten Pyridino-phenoxazons I besitzt.

4) G.W.K.Cavill und J.R.Tetaz, Chem.and Ind. 1956, 986.

5) J.Gripenberg, E.Honkanen und O.Patoharju, Chem.and Ind. 1956, 1505.

Rhodommatin unterscheidet sich nach der Analyse vom Dihydro-



xanthommatin durch den Austausch einer Aminogruppe gegen eine Hydroxygruppe. Wahrscheinlich ist dieser Austausch in der Alaninseitenkette des Moleküls erfolgt. Dem Rhodommatin käme damit die Phenoxazonformel II zu.

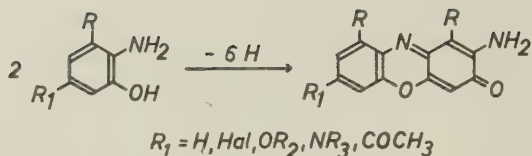
Ommatin D muß nach seinem UV-Spektrum ebenfalls als Phenoxazon angesprochen werden.

II. Synthesen von Phenoxazonen.

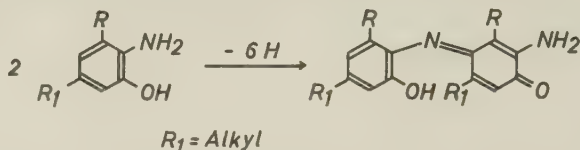
Die Darstellung von Phenoxazonen ist z.Z. nach drei Methoden möglich:

- 1) FISCHER und Mitarbeiter ¹¹⁾, DIEPHOLDER ¹²⁾, KEHRMANN ¹³⁾, v.AUWERS ¹⁴⁾ sowie neuere Arbeiten von BUTENANDT und Mitarbeitern zeigen, daß sich Phenoxazone durch Oxydation von o-Aminophenolen mit gelbem Quecksilberoxyd oder Kaliumhexacyanoferrat(III) in schwach alkalischer Lösung darstellen lassen:

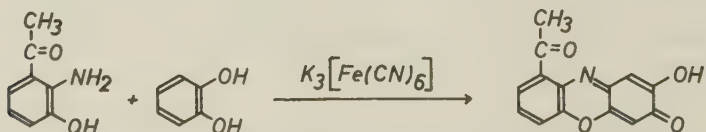
-
- 6) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert und P. Kormmann, Liebigs Ann. 586, 217 (1954).
 - 7) A. Butenandt, U. Schiedt und E. Biekert, Liebigs Ann. 588, 106 (1954).
 - 8) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert und R. J. T. Cromartie, Liebigs Ann. 590, 75 (1954).
 - 9) A. Butenandt, E. Biekert und G. Neubert, Liebigs Ann. 602, 61, 72 (1957); Liebigs Ann. 603, 200 (1957).
 - 10) A. Butenandt, E. Biekert und R. Beckmann, Liebigs Ann. 607, 207 (1957).
 - 11) O. Fischer und E. Hepp, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2792 (1890).
 - 12) E. Diepholder, Ber. dtsch. chem. Ges. 35 2816 (1890).
 - 13) F. Kehrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 134 (1906).
 - 14) K. v. Auwers, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1291 (1921).



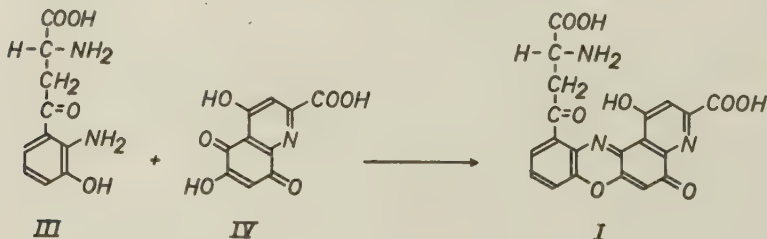
Ist $\text{R}_1 = \text{H, Hal, OR, NR}_2$ oder $-\text{COCH}_3$ ¹⁵⁾, so erfolgt Ringschluß zum Phenoxazon unter Abspaltung des Substituenten; ist $\text{R}_1 = \text{Alkyl}$, so entstehen Phenylchinonimine:



2) Die oxydative Mischkondensation ⁹⁾ von o-Aminophenolen mit Brenzkatechin in essigsaurer Lösung mit Kaliumhexacyanoferrat(III) ist ein weiterer Weg zur Synthese bestimmter Phenoxazontypen:



3) Die Kondensation von o-Aminophenolen mit o-Hydroxychinonen in 80-proz. Essigsäure, erstmals durchgeführt von KEHRMANN ¹⁶⁾ ist geeignet für die Synthese von Phenoxazonen, bei denen an das Chinonsystem weitere aromatische Ringe anelliert sind:



¹⁵⁾ Doktorarbeit M.Däuble, Tübingen, 1956; Diplomarbeit K.H.Köhrmann, Tübingen 1957.

Nach diesem Verfahren erhielten BUTENANDT und Mitarbeiter ⁸⁾ aus 3-Hydroxy-kynurenin und 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8)-carbonsäure-(2) (IV) das Xanthommatin (I).

Diese Kondensation erscheint deshalb als der geeignete Weg zur Synthese der anderen Ommatine Rhodommatin und Ommatin D. Im Gegensatz zu der guten Ausbeute bei der Synthese des Xanthommatins sind die bei der Synthese der Modells-substanzen 3.4-Benz-5-acetyl-phenoxazon-(2) (XXVIII) und 3.4-Benz-phenoxazon-(2)-carbonsäure-(5)-methylester (XXIV) (s.S. 22) schlecht. Andererseits erhielt KEHRMANN ¹⁶ bei der Kondensation von o-Aminophenol mit 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) das 3.4-Benz-phenoxazon-(2) (XXXII) in 50-proz. Ausbeute (s.S. 23).

Im Hinblick auf weitere Synthesen von Vertretern der Ommochrome war es eine Aufgabe dieser Arbeit, die Kondensationsreaktion kritisch zu untersuchen, ihre Anwendungsmöglichkeit zu zeigen und, wenn möglich, mildere Kondensationsbedingungen zu finden.

Auf Grund der UV-Spektren darf angenommen werden, daß sich das Ommatin D vom Xanthommatin durch Veränderungen der Konstitution außerhalb des chromophoren Systems unterscheidet. Die Entstehung der Ommochrome aus Abbauprodukten des Tryptophans läßt z.B. die Annahme zu, daß Pigmente durch enzymatische Decarboxylierung aus dem Xanthommatin hervorgehen. Zur Synthese entsprechender Modellverbindungen war es eine weitere Aufgabe, die Komponenten der Xanthommatinsynthese, vor allem das Chinolinchinon-Derivat in den Substituenten zu variieren. Dazu war es notwendig, eine Synthese von Hydroxy-chinolinchinonen auszuarbeiten.

16) F.Kehrmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 353 (1895).

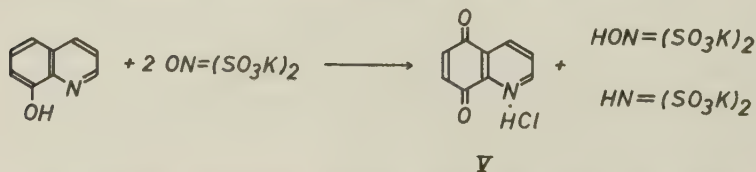
E r s t e r T e i l

Synthese des 4.6(7)-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8).

I. Die Literatur über Chinolinchinone.

In der Literatur sind bisher vorwiegend solche Chinolinchinone beschrieben, die die chinoide Konfiguration im Benzolteil des Moleküls aufweisen und die nur an einem der beiden Ringe substituiert sind. Chinolinchinone, die sowohl im Benzolkern als auch im Pyridinring substituiert sind, wurden, abgesehen von 2-Methylchinolinen, erst durch die Arbeiten von BUTENANDT und Mitarbeiter zugänglich, die eine allgemeine Darstellungsmethode für 4-Hydroxy-chinolin-2-carbonsäuren ausarbeiteten ⁸⁾.

Den Grundkörper der parachinoiden Reihe, das Chinolinchinon-(5.8) (V) erhielten erstmalig O.FISCHER und E.RENOUF ¹⁷⁾ durch Oxydation von 5-Amino-8-hydroxy-chinolin mit Kaliumdichromat in schwefelsaurer Lösung. Das Hydrochlorid des gleichen Chinons beschreiben TEUBER und GÖTZ ¹⁸⁾.



Sie oxydierten 8-Hydroxy-chinolin mit Kaliumnitrosodisulfonat in m/6 KH_2PO_4 , isolierten aus dem Reaktionsansatz jedoch nicht das freie Chinon.

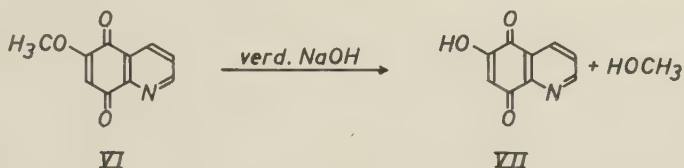
Nach der Methode von FISCHER und RENOUF haben andere Autoren verschieden substituierte Chinolinchinone-(5.8) dargestellt.

17) O.Fischer und E.Renouf, Ber.dtsch.chem.Ges.17, 1642(1884).

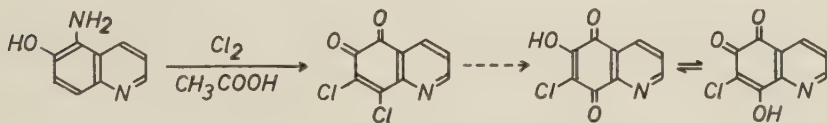
18) H.J.Teuber und N.Götz, Chem.Ber. 87, 1236 (1954).

So beschreiben CHRISTIANSEN und DOLLIVER ¹⁹⁾ das 6-Methyl-chinolinchinon-(5.8) und PETROW und STURGEON ²⁰⁾ einige Chinone, die in 2-Stellung durch eine Methylgruppe und in 7-Stellung durch Halogen substituiert sind.

PRATT und DRAKE ²¹⁾ synthetisierten nach diesem Verfahren das 6-Methoxy-chinolinchinon-(5.8) (VI) und erhielten aus diesem durch Verseifen mit verdünnter NaOH das 6-Hydroxy-chinolinchinon-(5.8) (VII):



Einen Grundkörper der orthoquinoiden Reihe, das Chinolinchinon-(5.6)-hydrochlorid erhielt MATHEUS ²²⁾ durch Oxydation von 5-Amino-6-hydroxy-chinolin in schwefelsaurer Lösung mit FeCl_3 . Wie das folgende Schema zeigt, erhielten ZINKE und WIEDERHOLD ²³⁾ durch oxydative Chlorierung von 5-Amino-6-hydroxy-chinolin das 7.8-Dichlor-chinolinchinon-(5.6):



Dieses konnten die Autoren durch weitere Umsetzungen in das 6-Hydroxy-7-chlor-chinolinchinon-(5.8), das mit dem 8-Hydroxy-7-chlor-chinolinchinon-(5.6) im tautomeren Gleichgewicht steht, überführen.

Im Rahmen der Untersuchungen über Antimalariamittel haben schließlich DRAKE und PRATT ²⁴⁾ das 8-Amino-chinolinchinon-

19) W.G.Christiansen u.A.Dolliver, J.Amer.Chem.Soc. 63, 1470, (1941).

20) V.Petrow und B.Sturgeon, J.chem.Soc.(London) 1954, 570.

21) Y.T.Pratt und N.L.Drake, J.Amer.Chem.Soc. 77, 37 (1955).

22) J.Matheus, Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 1887 (1888).

23) Th.Zinke und K.Wiederhold, Liebigs Ann. 290, 359 (1896).

(5.6) und ein in 8-Stellung höher substituiertes o-Chinon dargestellt.

II. Zur Darstellung von Chinolinchinonen.

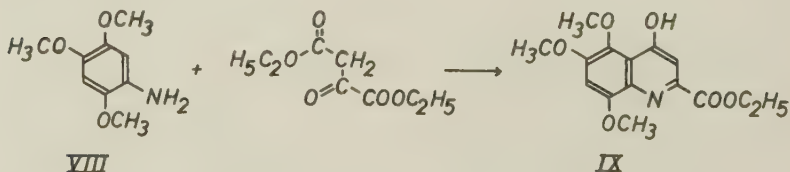
Zur Darstellung von Chinolinchinonen erscheinen zwei Wege geeignet:

1) Man führt in das fertige Chinolinsystem Substituenten ein, die sich durch Oxydation in Carbonylgruppen überführen lassen. Dieses Verfahren ist zur Darstellung im Pyridinkern unsubstituierter Chinone geeignet. Tatsächlich wurden die bisher beschriebenen Chinolinchinone alle nach diesem allgemeinen Schema synthetisiert. 8-Hydroxy-chinolin und 6-Methoxy-chinolin, beide leicht zugänglich, sind hierbei die gebräuchlichsten Ausgangsmaterialien.

2) Man kondensiert an den mit den notwendigen Substituenten - in geschützter Form - versehenen Benzolkern den Pyridinring an und überführt die so erhaltenen Chinoline in die entsprechenden Chinone.

Dieses Verfahren erscheint vorteilhaft zur Synthese von Chinolinchinonen, die außer der chinoiden Konfiguration im Benzolkern weitere Substituenten im Pyridinring oder im Benzol- und Pyridinring enthalten.

So haben BUTENANDT und Mitarbeiter durch Kondensation von 2.3.5-Trimethoxy-anilin (VIII) mit Oxalessigester nach CONRAD-LIMPACH den 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-2-carbonsäureester (IX) erhalten und damit eine allgemeine Methode zur Darstellung von 4-Hydroxy-chinolin-2-carbonsäuren aufzeigen können:



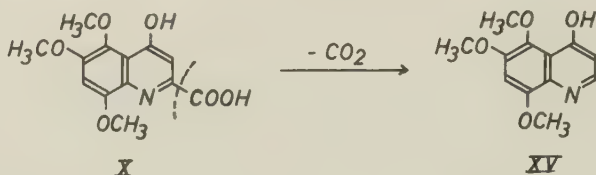
Der von TEUBER und Mitarbeitern ¹⁸⁾ angegebene Weg zur Darstellung von Chinonen ist zur Synthese von Hydroxy-chinolin-chinonen nur beschränkt anwendbar. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Methoden geht man hierbei von Phenolen oder aromatischen Aminen aus, die nur eine zur Carbonylfunktion oxydierbare Gruppe enthalten. Bei der Oxydation mit Kaliumnitroso-disulfonat wird dieser Substituent oxydiert und gleichzeitig in o- oder p-Stellung eine zweite Carbonylgruppe eingeführt.

Die zur Synthese des 4.6(7)-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) benötigten Hydroxy-chinoline müssen selbst aus den entsprechenden Hydroxy-anilinen durch Angliederung des Pyridinrings dargestellt werden. Das 2.4(3.5)-Dihydroxy-anilin ist schwer zugänglich; zudem kann bei der Oxydation des 4.6.8(4.5.7)-Trihydroxy-chinolins der Einfluß der Hydroxylgruppe in 4-Stellung wegen der Tautomeriemöglichkeit mit dem Chinolin-Stickstoff mit der entsprechenden des Naphthalinsystems nicht verglichen werden; ihr Einfluß auf die Oxydation ist daher ungewiß. Schließlich sind die Ausbeuten bei Synthesen heterocyclischer Chinone nach dieser Methode viel schlechter als bei denen homocyclischer Vertreter.

Deshalb wurde die Methode von TEUBER und Mitarbeitern nicht angewandt und zunächst die Decarboxylierung der bekannten Chinolin-2-carbonsäuren untersucht.

III. Decarboxylierung von Chinolin-2-carbonsäuren.

Lassen sich die von BUTENANDT und Mitarbeitern dargestellten Chinolin-2-carbonsäuren in guten Ausbeuten decarboxylieren, wäre dies ein geeigneter Weg zur Synthese des 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolins (XV) und damit des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) (XVI):



1) Die Decarboxylierung einer Chinolin-2-carbonsäure durch trockenes Erhitzen über den Schmelzpunkt hat MUSAJO ²⁵⁾ an der 8-Hydroxy-chinolin-2-carbonsäure durchgeführt. Die Übertragung dieser Methode auf die Decarboxylierung der bei 233° unter Zersetzung schmelzenden 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-2-carbonsäure (X) führte nicht zum Erfolg. Beim trockenen Erhitzen auf 240°, mit und ohne Zusatz von Naturkupfer C unter Normaldruck trat am Zersetzungspunkt der Säure schwache CO₂-Entwicklung auf; aus den dunklen, sirupösen Rückständen konnten jedoch keine kristallisierten Produkte erhalten werden.

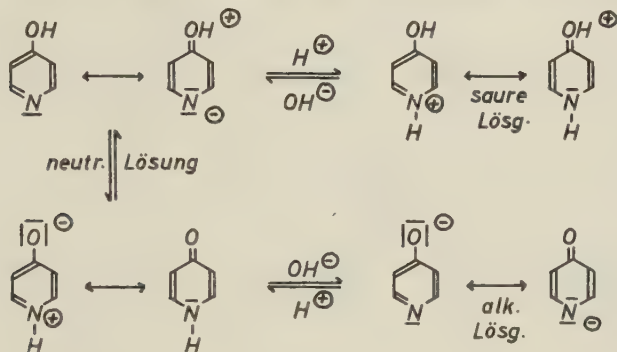
2) Bei Versuchen, die Abspaltung der Carboxylgruppe durch Kochen in Eisessig zu erreichen, wurde stets das Ausgangsmaterial in fast quantitativer Ausbeute zurückerhalten.

Die Schwierigkeiten, die so bei der Decarboxylierung der 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-2-carbonsäure auftraten, gaben Veranlassung, zunächst nach einem anderen Weg zur Synthese der Hydroxy-chinolinchinone zu suchen. Später gelang in anderem Zusammenhang die Decarboxylierung der Chinolin-2-carbonsäure X durch kurzes Erhitzen in Diphenyläther (Kp. 260°).

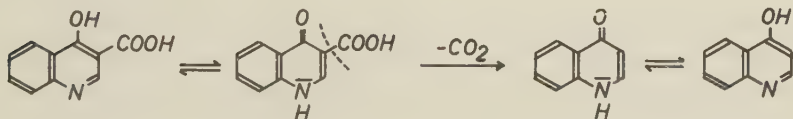
25) L.Musajo und M.Minchilli, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1839 (1941).

IV. Decarboxylierung von Chinolin-3-carbonsäuren.

Das 4-Hydroxy-pyridin liegt, wie seine chemischen Eigenschaften und UV-spektroskopische Untersuchungen zeigen ²⁶⁾, in wässriger Lösung in einem tautomeren Gleichgewicht vor:



Stellen sich auch in den 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren solche tautomeren Gleichgewichte ein, so sollten diese als β -Ketonsäuren nach dem Mechanismus einer Ketonspaltung decarboxylierbar sein:

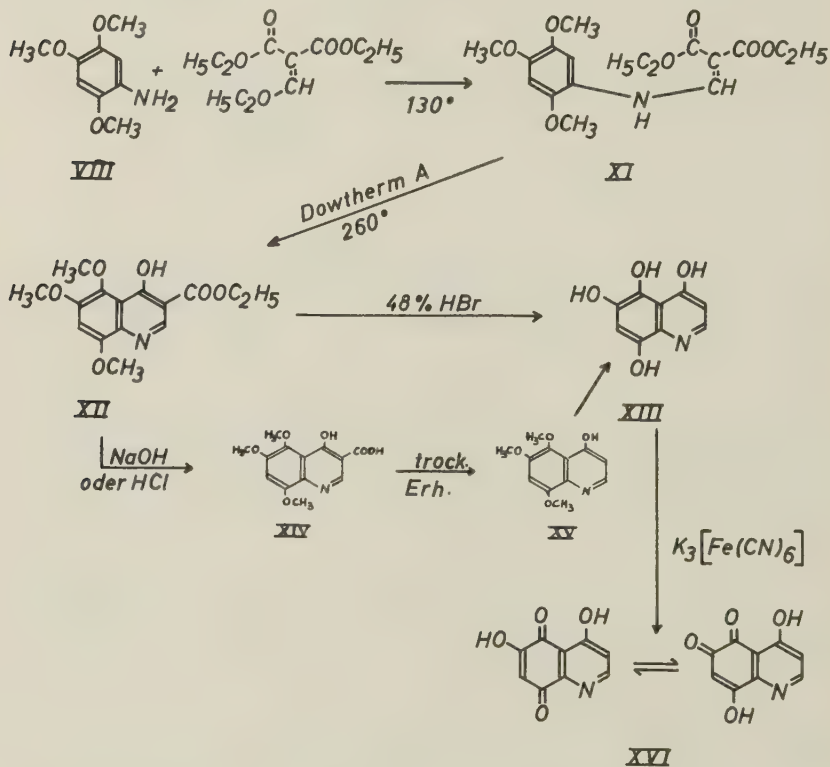


Diese Erwartungen haben sich voll bestätigt. Die untersuchten 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren lassen sich glatt durch Kochen in 48-proz. HBr (s.S.17) decarboxylieren. Auch Salzsäure kann zur Abspaltung der Carboxylgruppe verwendet werden.

26) H.Specker u.H.Gawrosch, Ber.dtsch.chem.Ges. **75**,1338(1942);
R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds. Bd.I S.435 ff.

V. Synthese des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8).

Für die Darstellung des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) (XVI) hat sich so der im folgenden Schema gezeigte Weg als geeignet erwiesen:



Der Ringschluß von Anilinderivaten zu Chinolinen mit Äthoxymethylenmalonester wurde erstmals von GOULD und JACOBS ²⁷⁾, später von PRICE und Mitarbeitern ²⁸⁾ beschrieben.

27) R.G.Gould und W.A.Jacobs, J.Amer.Chem.Soc. 61, 2890 (1939).

28) Ch.C.Price u.R.M.Roberts, J.Amer.Chem.Soc. 68, 1204 (1946).

Erhitzt man äquimolekulare Mengen 2.4.5-Trimethoxy-anilin und Äthoxymethylen-malonester auf 130° , so erhält man den α -Carbäthoxy- β -(2.4.5-trimethoxy)-anilino-acrylsäure-äthylester (XI) in 85-90-proz. Ausbeute.

Während GOULD und JACOBS die Cyclisierung der Acrylsäure-derivate in Paraffinöl bei $240-250^{\circ}$ vornehmen, verwenden PRICE und Mitarbeiter hierzu Dowtherm A ²⁹⁾, eine Lösung von Diphenyl in Diphenyläther. Kocht man den Acrylsäureester XI 1 Stde. in Dowtherm A am Rückfluß, so entsteht der Chinolin-3-carbonsäureester XII in nahezu reiner Form.

Die Verwendung von Dowtherm A bietet gegenüber Paraffinöl wesentliche Vorteile: dieses Lösungsmittel siedet bei einer Temperatur, die für die Cyclisierungsreaktion günstig ist und fördert so die Entfernung des Alkohols aus dem Gleichgewicht. Durch den Zusatz von Diphenyl wird der Schmelzpunkt des Diphenyläthers von 27° auf 12° herabgesetzt. Das Gemisch ist dadurch bei Zimmertemperatur flüssig, sodaß die Reaktionsprodukte leicht abgetrennt werden können.

Die Decarboxylierung der 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren gelingt (s.S. 15) durch Kochen in konzentrierten Säuren nach dem Mechanismus einer Ketonspaltung.

Die Verwendung von 48-proz. Bromwasserstoffsäure zu dieser Reaktion hat den Vorteil, daß man drei Reaktionsschritte XII $\longrightarrow$ XIV $\longrightarrow$ XV $\longrightarrow$ XIII zu einem einzigen vereinigen kann. Man isoliert ausgehend vom Ester XII das 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromid, das zum freien Tetrahydroxy-chinolin XIII hydrolysiert werden kann.

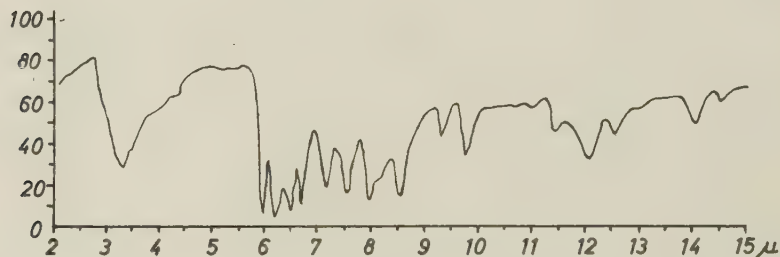
Die bei der Verseifung, Decarboxylierung und Ätherspaltung durchlaufenen Zwischenstufen können gefaßt werden. Durch alkalische oder saure Verseifung erhält man aus dem Chinolin-3-carbonsäureäthylester XII die 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-3-carbonsäure (XIV), deren Decarboxylierung nach dem Verfahren von PRICE ²⁸⁾ jedoch nur mit schlechten Ausbeuten gelingt.

29) W.L.Badger, Ind.Chemist. 13, 343 (1937); C.A. 31, 8263⁷ (1937).

Oxydation des 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolins (XIII).

Zur Oxydation des Tetrahydroxy-chinolins hat sich die bei der Oxydation der 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-2-carbonsäure angewendete Methode ⁸⁾ mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in schwach alkalischer Lösung als geeignet erwiesen. Sie führt zum roten Kaliumsalz des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) (XVI), aus dem das gelbe Chinolinchinon durch Ansäuern gewonnen wird.

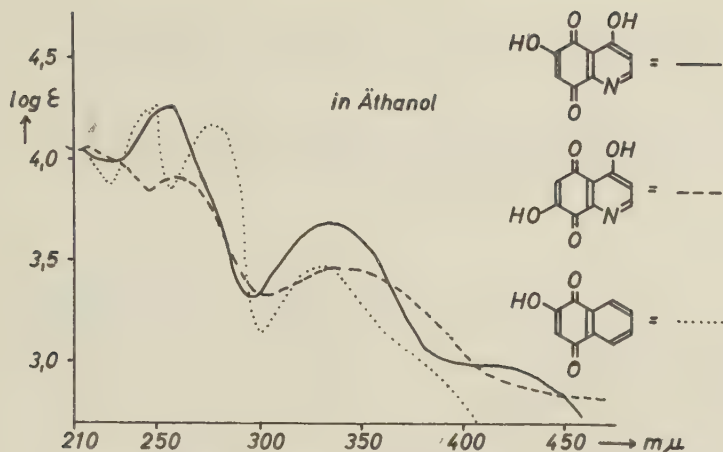
Das IR-Spektrum des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) (XVI) (Abbild.1) zeigt Banden bei 5.95μ und 6.15μ , die beide C=O-Valenzschwingungen zuzuordnen sind:



Abbild.1 IR-Spektrum des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) (in KBr gepreßt).

Die Bande bei 5.95μ ist einer freien Chinoncarbonylgruppe (an C-4), die bei 6.15μ einer chelatisierten Chinoncarbonylgruppe (an C-8) zuzuordnen.

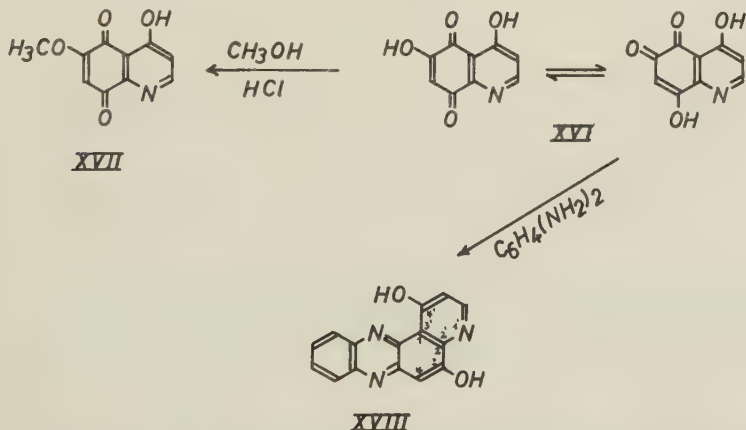
Abbildung 2 auf S.19 gibt das UV-Spektrum des Chinons im Vergleich zum Spektrum des 2-Hydroxy-naphthochinons-(1.4).



Abbild.2 UV-Spektrum des 4.6(7)-Dihydroxy-chinolin-chinons-(5.8) und des 2-Hydroxy-naphthochinons-(1.4).

Darstellung von Derivaten.

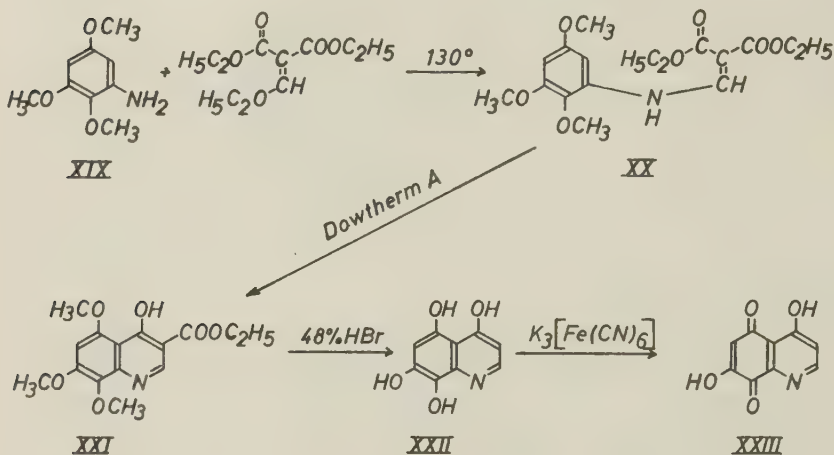
Das 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) ist tautomer mit dem 4.8-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.6); ferner muß mit der Tautomerie zwischen der Hydroxylgruppe an C-4 und dem Chinolin-stickstoff gerechnet werden:



Das Chinon XVI wurde durch das Phenazin XVIII und den 6-O-Methyläther XVII charakterisiert. Letzterer wird beim Stehen in 0.1 n NaOH schnell zum 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XVI) verseift und damit dessen Säurenatur bestätigt.

VI. Synthese des 4.7-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8).

Nach der gleichen Methode wie oben beschrieben, wurde ausgehend vom 2.3.5-Trimethoxy-anilin (XIX) das 4.7-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XXIII) dargestellt:



Bei der Oxydation des 4.5.7.8-Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromids zum 4.7-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XXIII) machen sich dessen unterschiedliche Eigenschaften gegenüber denen des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) bemerkbar. Das Chinolinchinon XXIII bildet bei der Oxydation kein schwerlösliches Kaliumsalz; dieses muß durch Sättigen mit Kaliumcarbonat gefällt werden. Beim Ansäuern schlägt die Farbe nicht nach gelb um; das Chinon XXIII scheidet sich als matt-roter Niederschlag ab. Es konnte bisher nicht analysenrein gewonnen werden.

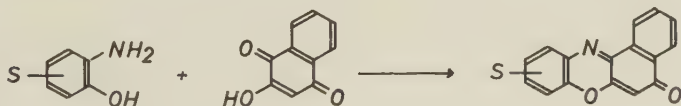
Das in Abbild. 2 gegebene UV-Spektrum gleicht dem des 4.6-Derivats und zeigt damit, daß das 4.7-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) tatsächlich vorliegt. Es wurde durch sein Phenazin gekennzeichnet.

Zweiter Teil.

I. ^AKondensation von o-Aminophenolen und Hydroxychinonen zu Phenoxazonen.

1) Allgemeines über Phenoxazone.

Die Kondensation von o-Aminophenolen mit 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) (XXV) zu 3.4-Benzphenoxazonen wurden zuerst von KEHRMANN und Mitarbeitern, später von einigen anderen Autoren ausführlicher beschrieben. Sie kondensierten einen Überschuß von o-Aminophenol ³⁰⁾, seinen Derivaten (2-Amino-4-nitrophenol ³²⁾, 2-Amino-5-nitrophenol ³³⁾, 2-Amino-4-dimethylamino-phenol ³¹⁾, 2-Amino-5-dimethylamino-phenol ³⁴⁾) oder o-Amino-naphtholen ³⁵⁾ mit 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) in Alkohol, 80-proz. Essigsäure oder Eisessig:



Die Phenoxazonsynthese aus 2-Amino-6-methyl-phenol und 2.5-Dihydroxy-toluchinon beschreiben BROCKMANN und Mitarbeiter ³⁶⁾ bei den Arbeiten zum Chromophor der Actinomycine. Angaben über den Verlauf der Reaktion finden sich jedoch nur in wenigen Fällen.

Umsetzungen von Hydroxy-benzochinon mit o-Aminophenol lieferten vorwiegend Triphenyldioxazin ³⁷⁾, wofür die Oxydationswirkung des Benzochinons verantwortlich gemacht wird:

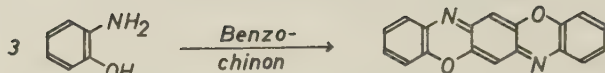
30) F.Kehrmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 345 (1895).

31) R.Möhlau und K.Uhlmann, Liebigs Ann. 289, 126 (1896).

32) F.Kehrmann und E.Gauhe, Ber.dtsch.chem.Ges.30, 2130 (1897).

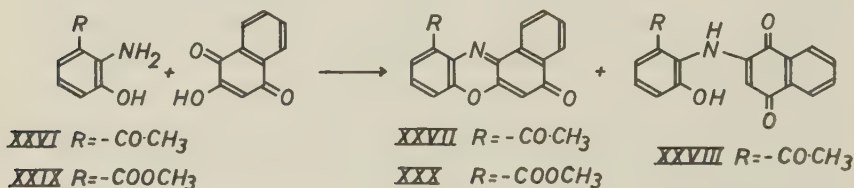
33) F.Kehrmann und G.Barche, ebenda 33, 3068 (1900).

34) F.Kehrmann und E.Grillet, Helv.chim.Acta 9, 866 (1926).



2)a) Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon.

Ähnlich wie von KEHRMANN beschrieben, kondensierten BUTENANDT und Mitarbeiter ⁸⁾ 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon (XXVI) und 3-Hydroxy-anthranilsäure-methylester (XXIX) zu 3.4-Benz-5-acetyl-phenoxazon-(2) (XXVII) und 3.4-Benz-5-carbomethoxy-phenoxazon-(2) (XXX):



Die Kondensationen sollten als Modellreaktionen für die Synthese des Xanthommatsins (s.S.6) dienen. Im Gegensatz zur Xanthommatsinsynthese, die mit guten Ausbeuten verläuft, gelangen diese Kondensationen nur mit Ausbeuten von 8-9 % ⁸⁾.

Die Kondensation wurde unter Variation der Versuchsbedingungen erneut bearbeitet; Tabelle 1 gibt die Ergebnisse:

Tabelle 1. Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-3-hydroxyacetophenon.

Nr.	Verh.Chinon Aminophenol	Säure	Zeit Std.	Temp.	Ausb. an Phenoxazon
1	1 : 1	Eisessig	1	100°	3.5 %
2	1 : 2	80%-Ess.	1	100°	8 %
3	1 : 4	"	1	100°	9 %
4	1 : 5	"	1	100°	9 %
5	1 : 2	"	1	100°	12 %

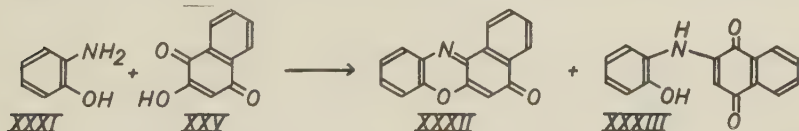
Wie die Zusammenstellung zeigt, wird durch geringfügige Veränderungen der Reaktionsbedingungen und durch Änderung des Molverhältnisses der Komponenten die Phenoxazonbildung nicht wesentlich begünstigt.

Bei der Kondensation bilden sich geringe Mengen einer kristallinen, braunen Substanz der Bruttoformel $C_{18}H_{13}NO_4$. Sie wird zum Hauptprodukt der Reaktion, wenn man in 60-proz. Essigsäure kondensiert. Wie später gezeigt wird, handelt es sich um das 2-(2-Hydroxy-6-acetyl-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XXVIII) (s.S. 52).

Diese Ergebnisse machten es erforderlich, die Kondensation an einfacheren Beispielen zu studieren, um genaueren Einblick in den Reaktionsablauf zu gewinnen.

b) Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit o-Aminophenol.

F.KEHRMANN erhielt erstmals beim 1-stdg. Erhitzen von 1 Mol 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) (XXV) mit 2.2 Mol o-Aminophenol (XXXI) in 80-proz. Essigsäure auf 100° das 3.4-Benz-phenoxazon-(2) (XXXII) in 50 % Ausbeute:



Bei Durchführung der Kondensation in siedendem Alkohol sinkt die Ausbeute an Phenoxazon und man isoliert in "beträchtlicher" Menge das 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XXXIII), dessen Konstitution durch die unabhängige Synthese aus Naphthochinon-(1.4) und o-Aminophenol gesichert wurde.

Die Reaktion wurde mehrfach nachgearbeitet und dabei das Lösungsmittel und das Verhältnis der Komponenten variiert. Die

-
- 35) H.Goldstein und A.Warnéry, *Helv.chim.Acta* 11, 250 (1938).
 36) H.Brockmann und H.Muxfeldt, *Chem.Ber.* 91, 1242 (1958).
 37) F.Kehrmann u.F.Cherpillod, *Helv.chim.Acta* 7, 973 (1924).

Die Tabelle 2 gibt die Reaktionsbedingungen und die dabei erzielten Ausbeuten an Phenoxazon XXXII.

Wie die Versuche zeigen, stellen die von KEHRMANN gegebenen Reaktionsbedingungen (Versuche Nr. 1-4) das Optimum dar. Versuch Nr. 5 liefert das Phenoxazon als Nebenprodukt; das Hauptprodukt ist hierbei das 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XXXIII). In saurer Lösung (Nr.6) wird überhaupt kein Phenoxazon mehr gebildet; im unpolaren Lösungsmittel sinken die Ausbeuten ebenfalls erheblich.

Tabelle 2. Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit o-Aminophenol.

Nr.	Verh.Chinon/ Aminophenol	Lösungs- mittel	Zeit Min.	Temp.	Ausb. an Phenoxazon
1	1 : 2	80-% Essigs.	90	100°	52 %
2	1 : 2	Eisessig	90	100°	46 %
3	1 : 2	Eisessig	90	100°	50 %
4	1 : 3	90-% Essigs.	90	100°	57 %
5	1 : 2	Alkohol/Eisess. p _H 4-5	120	100°	14 %
6	1 : 2	Alkohol/HCl p _H 1	120	78°	0 %
7	1 : 2	Eisessig/10nHCl 100:1	100	100°	21 %
8	1 : 3	Benzol	120	80°	5 %
9	1 : 3	Toluol	120	110°	5 %
10	1 : 2	Butanol/Pyridin p _H 7.5	100	115°	17 %

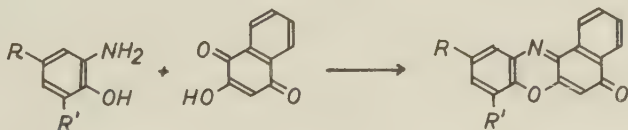
Bei den Versuchen Nr.1-7 wurde das Reaktionsgemisch chromatographisch aufgetrennt: dazu wurde das Phenoxazon aus den mit Wasser gefällten Niederschlägen mit Benzol extrahiert und an saurem Aluminiumoxyd der Aktivität I chromatographiert. Bei Elution mit Benzol-Essigester läuft das Phenoxazon mit roter Farbe und tropft gelb ab. Dieser Farbwechsel bei der Chromatographie ist charakteristisch für das 3.4-Benz-phenoxazon, er ist noch mit geringen Mengen zu erkennen.

Bei dieser Kondensation kann das 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) durch das 2-Methoxy-naphthochinon-(1.4) ersetzt werden, ohne daß sich die Ausbeute an 3.4-Benz-phenoxazon-(2) ändert.

Ganz im Gegensatz dazu reagiert unter den auf Seite 22 beschriebenen Bedingungen der Phenoxazonsynthese 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon nicht mit Methoxy-naphthochinon. Wurde das Reaktionsgemisch wie üblich chromatographisch aufgetrennt, so läßt sich bei Elution mit Benzol-Essigester das Methoxy-naphthochinon fast quantitativ zurückgewinnen. Dieser Unterschied zwischen o-Aminophenol und 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon deutet darauf hin, daß die Kondensation durch die Basizität der o-Aminophenole beeinflusst wird.

c) Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-4-methyl-phenol und 2-Amino-4.6-dimethyl-phenol.

Nach dem gleichen Verfahren wie oben beschrieben wurden 2-Amino-4-methyl-phenol (XXXIV) und 2-Amino-4.6-dimethylphenol (XXXVI) zur Kondensation eingesetzt und nach der analogen Aufarbeitung das 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) (XXXV) und das 3.4-Benz-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2) (XXXVII) erhalten:



XXXIV $R = -CH_3; R' = H$

XXXVI $R = R' = CH_3$

XXXV $R = -CH_3; R' = H$

XXXVII $R = R' = CH_3$

Beide Phenoxazone kristallisieren in gelben Nadeln. Die ausgeführten Versuche sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

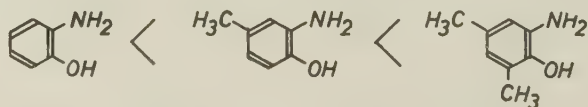
Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit
2-Amino-4-methyl-phenol und 2-Amino-4.6-dimethyl-phenol.

Nr.	Verh.Chinon/ Aminophenol	Zeit Stdn.	Temp.	Ausbeute an Phenoxazon
<u>2-Amino-4-methyl-phenol</u>				
1	1 : 2	1 1/2	100°	71 %
2	1 : 2	8	35-40°	39 %
3	1 : 1	8	35-40°	23 %
4	1 : 2 +)	2 1/2	100°	45 %
<u>2-Amino-4.6-dimethyl-phenol</u>				
5	1 : 1	2	100°	50 %
6	1 : 2	2	100°	97 %
7	2 : 1	2	100°	38 %

Alle Kondensationen wurden in Eisessig durchgeführt.

+) Bei Versuch Nr.4 wurde in größerer Verdünnung (2,5-fach) gearbeitet.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen die Ausbeuten an Phenoxazonen unter Verwendung der verschiedenen o-Aminophenole wie folgt ansteigen:



Aus den Versuchen der Tabelle 3 läßt sich weiterhin folgendes ersehen: Bei einem Überschuß an o-Aminophenol (1:2) steigt die Ausbeute gegenüber äquivalenten Mengen der Reaktionspartner (1:1) an, fällt jedoch beim Verhältnis der Komponenten 2:1 deutlich ab. Daraus folgt, daß die Kondensation über Zwischenstufen verläuft. Das Auftreten von 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XXXIII) bei der Kondensation mit o-Aminophenol (Tabelle 2) läßt vermuten, daß Verbindungen dieses Typs solche Zwischenstufen darstellen (s.S. 39 ff).

Aromatische Amine reagieren mit Chinonen vorwiegend unter 1.4-Addition; im Falle des 2-Hydroxy-naphthochinons-(1.4) (XXV) ist die Hydroxylgruppe das reaktionsfähigste Zentrum; daraus erklärt sich, daß die Reaktion mit der Bildung eines vinylogenen Säureamids beginnt.

d) Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit
2-Amino-4-chlor-phenol und 2-Amino-4.6-dichlorphenol.

Die Kondensationen mit 2-Amino-4-chlor-phenol (XXXVIII) und 2-Amino-4.6-dichlor-phenol (XLI) wurden in der gleichen Weise durchgeführt wie oben beschrieben. Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, sind jedoch längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen erforderlich, um vergleichbare Ausbeuten an Phenoxazonen zu erzielen:

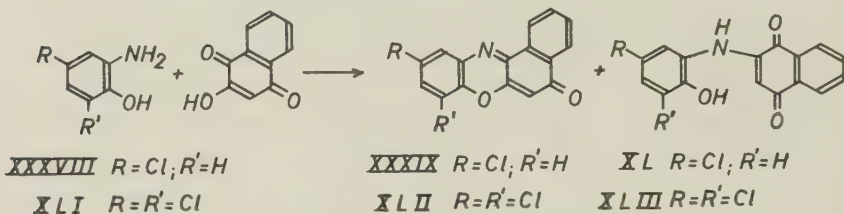
Tabelle 4.

Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4)
mit 2-Amino-4-chlor-phenol und 2-Amino-4.6-dichlorphenol

Nr.	Verh. Chinon/ Aminophenol	ccm Eisessig ⁺⁾	Zeit Std.	Temp.	Ausbeute an Phenoxazon
<u>2-Amino-4-chlor-phenol</u>					
1	1 : 2	15	2	100°	20 %
2	1 : 2	25	4	100°	41 %
3	1 : 2	25	4	100°	38 %
4	1 : 2	50	6	100°	50 %
5	1 : 2	50	4	120°	55 %
6	1 : 4	50	4	100°	63 %
7	1 : 4	50	4	120°	54 %
<u>2-Amino-4.6-dichlor-phenol</u>					
8	1 : 2	50	4	120°	30 %
9	1 : 2	50	6	100°	16 %

⁺⁾ Die Lösungsmittelmenge wurde jeweils auf die gleiche molare Menge an o-Aminophenol bezogen.

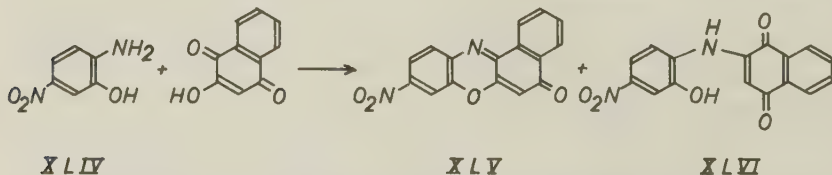
Unter den bei der Kondensation mit o-Aminophenol angewandten milderer Reaktionsbedingungen - 80-proz. Essigsäure, 1 Std. bei 100° - entstehen mit den Cl-substituierten o-Amino-phenolen als Hauptprodukte das 2-(2-Hydroxy-5-chlor-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XL) bzw. das 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XLIII); die Phenoxazone XXXIX und XLII bilden sich dabei nur in geringer Menge:



Das 3.4-Benz-6-chlor-phenoxazon-(2) (XXXIX) und das 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon-(2) (XLII) werden bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd der Aktivität I zersetzt; es ist daher notwendig, Aluminiumoxyd der Aktivität III zu verwenden. Darüber hinaus ist der oben beschriebene Farbwechsel (s.S.24) beim Abtropfen von der Säule beim 6-Chlorphenoxazon XXXIX nur noch schwach ausgeprägt, beim 6.8-Dichlorphenoxazon XLII fehlt er ganz. Sowohl das 3.4-Benz-6-chlor-phenoxazon-(2) (XXXIX) als auch das 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon-(2) (XLII) kristallisieren in gelben Nadeln.

e) Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-5-nitrophenol.

Das 3.4-Benz-6-nitro-phenoxazon-(2) und das 3.4-Benz-7-nitro-phenoxazon-(2) (XLV) sind bereits von KEHRMANN beschrieben³²⁾.

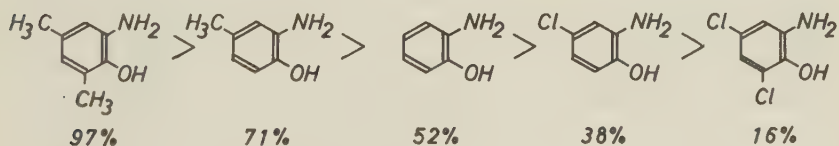


Er kondensierte jeweils äquimolekulare Mengen der Komponenten 12 Stdn. bei 100° und erzielte im Falle des 6-Nitrophenoxazons eine Ausbeute von 7 % neben viel 2-(2-Hydroxy-5-

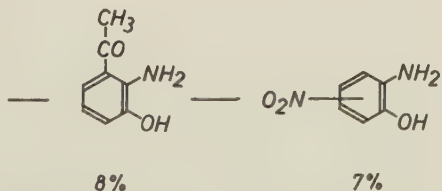
nitro-anilino-)naphthochinon-(1.4). Dies zeigt schon, daß die Tendenz zur Phenoxazonbildung bei den NO_2 -substituierten o-Aminophenolen weiter abgenommen hat und die Bildung von Aminochinon begünstigt ist.

Die Kondensation wurde mit 2-Amino-5-nitrophenol (XLIV) wiederholt. Das Chinon wurde mit der doppelten äquivalenten Menge Aminophenol in Eisessig 3 Stdn. gekocht und so das 3.4-Benz-7-nitro-phenoxazon-(2) (XLV) in gelben Würfeln vom Schmp. $264-265^\circ$ (Kehrmann: 254°) in 7 % Ausbeute erhalten. Ein Farbwechsel bei der Chromatographie tritt auch bei diesem Beispiel nicht ein. Das Nitrophenoxazon ist sowohl im adsorbierten als auch im gelösten Zustand gelb gefärbt. Unter mildereren Reaktionsbedingungen entsteht ausschließlich das 2-(2-Hydroxy-4-nitro-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XLVI).

Die bisher beschriebenen Experimente geben einen ersten Einblick in den Verlauf der Phenoxazonbildung; sie zeigen, daß die Basizität der o-Aminophenole für den Ablauf der Reaktion von Bedeutung ist. So lassen sich die untersuchten o-Aminophenole unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen in erster Näherung in der folgenden Reihe abnehmender Basizität zusammenfassen:



Ausbeuten an Phenoxazon:



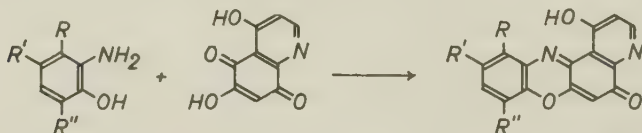
Da die Basizitätskonstanten dieser substituierten o-Aminophenole nicht gemessen sind, wurde die Reihe so zusammengestellt, wie sie auf Grund der Substituenteneffekte zu erwarten wäre. Mit sinkender Basizität fällt die Ausbeute an

Phenoxazone ab und die Bildung substituierter Anilino-naphthochinone tritt in den Vordergrund.

Die Abhängigkeit der Phenoxazonausbeute von den molaren Verhältnissen der Komponenten zeigt, daß die Phenoxazonbildung über Zwischenstufen verläuft, deren eine wahrscheinlich Verbindungen vom Typus substituierter 2-Anilino-naphthochinone sind.

3. Kondensation von 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) mit o-Aminophenolen.

Im Hinblick auf die Synthese weiterer Analoger der Ommochrome wurde das bei den bisherigen Experimenten verwendete 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) (XXV) durch das 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XVI) ersetzt. Als Aminophenol-Komponente dienten o-Aminophenol, 2-Amino-4.6-dimethylphenol und 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon:



XXXIV $R=H; R'=R''=CH_3$

III $R=H; R'=R''=CH_3$

XXXIII $R=R'=R''=H$

II $R=R'=R''=H$

XXVI $R=-CO\cdot CH_3; R'=R''=H$

L $R=-CO\cdot CH_3; R'=R''=H$

Mehrere Versuche mit den beiden ersten o-Aminophenolen zeigen, daß man unter milderer Reaktionsbedingungen die Phenoxazone in guten Ausbeuten erhalten kann.

Werden 1.5 mMol 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XVI) und 4 mMol 2-Amino-4.6-dimethyl-phenol (XXXIV) in 80-proz. Essigsäure 2 Tage geschüttelt und dann einen Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen, so scheidet sich eine rotbraune Substanz $C_{24}H_{24}N_2O_2$ ab, die nach Reinigung bei 206° schmilzt und vermutlich aus 3 Molekülen 2-Amino-4.6-dimethyl-phenol $C_8H_{11}NO$ durch dehydrierende Kondensation entstanden ist.

Nachdem diese abgetrennt ist, wird das 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2) (IIL) mit Wasser gefällt und aus Chloroform an neutralem oder schwach saurem Kieselgel ³⁸⁾ chromatographiert; es ist im adsorbierten Zustand rot, in Lösung gelb und kristallisiert in gelben Nadeln, die bis 380° nicht schmelzen.

Die Kondensation von 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) mit o-Aminophenol zum 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-phenoxazon-(2) (IL) verläuft in analoger Weise, jedoch mit etwas schlechterer Ausbeute als bei dem oben beschriebenen Beispiel. Die bei der Kondensation mit 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) festgestellte unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der o-Aminophenole kommt auch hier zum Ausdruck.

Wesentlich ungünstiger verläuft die Reaktion mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon. Hier mußten Reaktionsbedingungen angewendet werden, wie sie BUTENANDT und Mitarbeiter für die Synthese des Xanthommats beschrieben ⁸⁾. Die Komponenten wurden im Verhältnis Chinon : Aminophenol = 1 : 3 in 90-proz. Essigsäure 5 Stdn. auf 100° erhitzt, aus dem mit Wasser gefällten braunen Niederschlag das 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-5-acetyl-phenoxazon-(2) (L) mit Äthanol extrahiert und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Bei der Chromatographie wurde eine Substanz abgetrennt, die ähnliche Eigenschaften zeigt, wie die oben beschriebene vom Schmp. 206°; sie wurde bisher nicht näher untersucht.

4. Eigenschaften der Phenoxazone.

a) UV-Spektren:

Die dargestellten Phenoxazone sind alle gelb. Sie zeigen charakteristische UV-Absorptionsbanden, mit deren Hilfe es möglich ist, die Phenoxazone als solche zu erkennen. Tabelle 5 enthält eine Zusammenstellung der charakteristischen Phenoxazonbanden um 370 und 430 m μ .

³⁸⁾ H.Brockmann und H.Gröne, Chem.Ber. 91, 779 (1958).

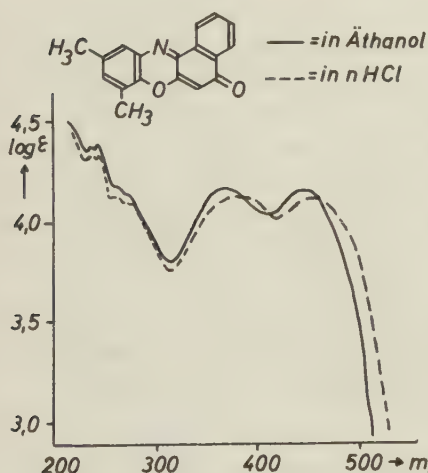
Tabelle 5. UV-Spektren der Phenoxazone.

Substanz: -phenoxazon-(2)	Isom.	1. Phenoxazonb.	2. Phenoxazonb.
3.4-Benz-	A	360 (3.96)	430 (4.00)
	5n HCl	365 (3.94)	450 (4.04)
3.4-Benz-6-methyl-	A	360 (4.10)	440 (4.13)
	n HCl	365 (3.91)	480 (4.17)
3.4-Benz-6.8-dimethyl-	A	375 (4.15)	450 (4.15)
	n HCl	385 (4.12)	460 (4.10)
3.4-Benz-7-methyl-	A	375 (4.06)	440 (4.20)
3.4-Benz-6-chlor-	A	352 (4.10)	435 (4.03)
3.4-Benz-6.8-dichlor-	A	355 (4.10)	430 (3.95)
	5n HCl	370 (4.10)	440 (4.01)
3.4-Benz-7-nitro-	A	365 (4.16)	430 (4.04)
	5n HCl	375 (4.12)	445 (4.01)
3.4-Benz-5-carbäthoxy-	A	358 (4.10)	430 (4.14)
	n HCl	365 (4.02)	450 (4.17)
3.4-Benz-5-acetyl-	A	360 (4.09)	440 (4.11)
	5n HCl	370 (3.90)	460 (4.05)
3.4-Pyridino-4'-hydroxy	A	----	425 (4.26)
	5n HCl	390 (4.01)	470 (4.12)
3.4-Pyridino-4'-hydroxy	A	----	440 (4.12)
6.8-dimethyl-	5n HCl	415 (4.07)	500 (4.06)
3.4-Pyridino-4'-hydroxy	A	----	440 (4.12)
5-acetyl-	5n HCl	415 (4.07)	500 (4.06)
Xanthommatin (I)	Puffer	----	440 (4.12)
(synthetisch) *)	5n HCl	375 (3.89)	480 (4.01)
3-Amino-4.5-diacetyl-*)	A	----	425 (4.41)
	5n HCl	----	470 (4.36)
3-Amino-4.5-dicarboxy-*)	A	----	430-50 (4.40)
	5n HCl	----	465 (4.36)
3-Hydroxy-5-acetyl- *)	A	----	405 (4.39)
	5n HCl	----	460 (4.28)
3-Hydroxy-4.5-dimethyl-	A	----	415 (4.37)
	5n HCl	----	430-40 (4.29)

*): Lit. zit. 8)

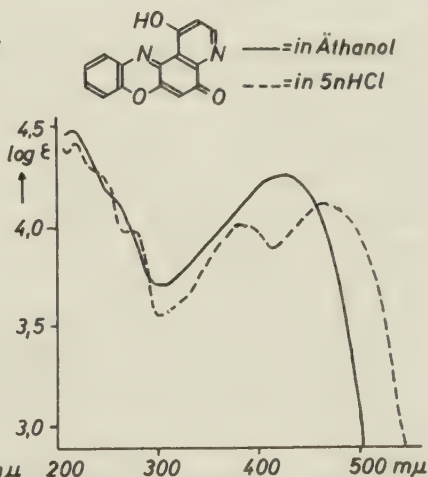
Wie aus der Tabelle 5 zu erkennen ist, zeigen 3.4-Benz-phenoxazone die 1. und die 2. Phenoxazonbande, beide etwa von gleicher Intensität. Bei Phenoxazonen, denen in 3.4-Stellung ein substituierter Pyridinring ankondensiert ist, fehlt in Äthanol die 1. Phenoxazonbande, dagegen ist sie in 5n Salzsäure wieder deutlich ausgeprägt. Die Absorptionsmaxima der 2. Phenoxazonbande dieser Verbindungen sind in 5n Salzsäure um 40 - 60 m μ bathochrom verschoben, die der ersten Gruppe nur um 10 - 20 m μ . Phenoxazone, die in 3.4-Stellung keinen aromatischen Kern ankondensiert enthalten, zeigen nur die 2. Phenoxazonbande in Äthanol und 5n HCl. Weitere Beispiele dieser letzten Gruppe sind von BUTENANDT und Mitarbeitern ⁸⁾ und von MUSSO und MATHIES ³⁹⁾ beschrieben.

Die Abbildungen 3-5 zeigen UV-Spektren je eines Vertreters dieser Phenoxazontypen.



Abbild.3

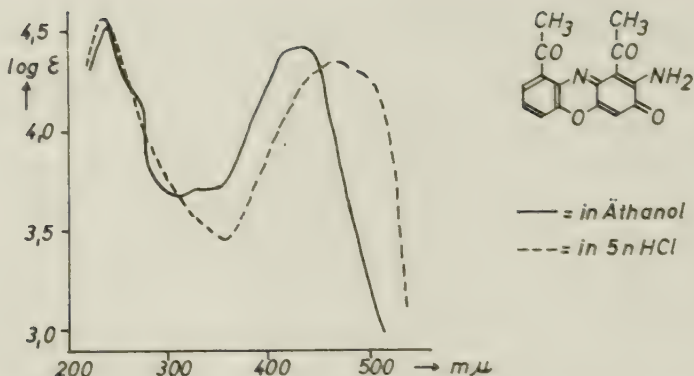
UV-Spektren des 3.4-Benz-6.8-dimethyl-phenoxazons-(2).



Abbild.4

UV-Spektren des 3.4-Pyridino-4'-hydroxy-phenoxazons-(2).

39) H.Musso und H.G.Mathies, Chem.Ber. 90. 1814 (1957).



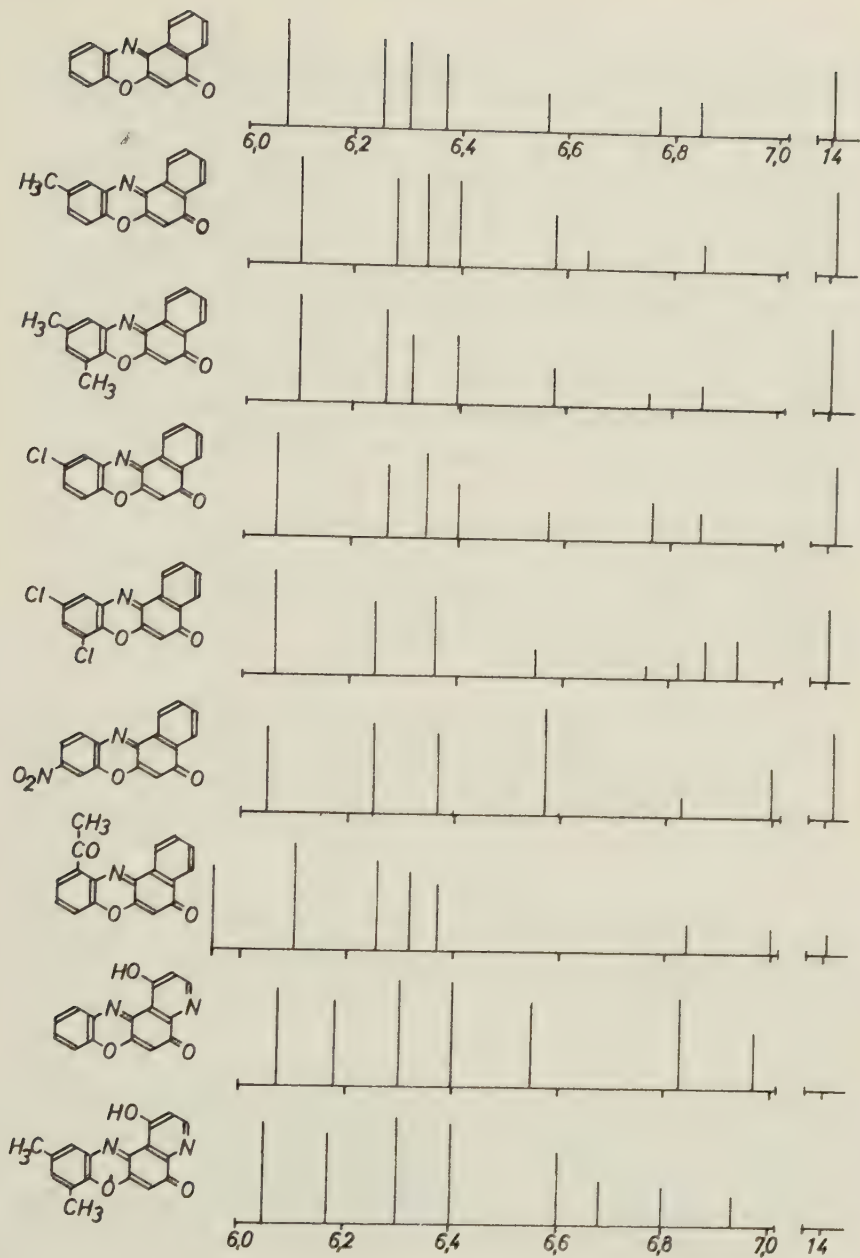
Abbild. 5. UV-Spektren des 3-Amino-4.5-diacetyl-phenoxazons-(2).

b) IR-Spektren:

Die dargestellten Phenoxazone zeigen im IR-Spektrum 5 Banden im Bereich $6.0 - 6.6 \mu$. 3.4-Benz-phenoxazone zeigen ferner alle eine scharfe Bande bei $14.02 - 14.15 \mu$, die der γ -Schwingung des ankondensierten Benzolrings zukommt. Normalerweise liegen diese Banden bei 1.2-disubstituierten Benzolen um 13.5μ , sie sind hier wohl durch die Konjugation mit dem Chinonsystem rotverschoben. Bei den 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-phenoxazonen fehlt diese Bande.

Bei $6.05 - 6.10 \mu$ sind die $C=O$ und $C=N$ -Valenzschwingungen zu erwarten, während die längerwelligen Banden auf konjugierte $C=O$ -Schwingungen und Aromatenschwingungen zurückzuführen sind.

Das Strichdiagramm auf Seite 35 zeigt die Lage der Banden zwischen 6.0 und 6.6μ .



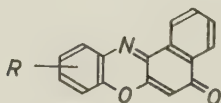
Strichdiagramm von IR-Spektren der Phenoxazone

c) Das Farbverhalten der Phenoxazone bei Reduktion.

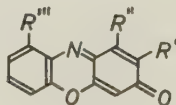
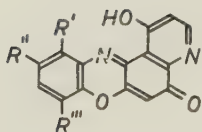
Die dargestellten Phenoxazone zeigen unterschiedliches Verhalten bei ihrer Reduktion zum Phenoxazinsystem.

Alle geprüften 3.4-Benz-phenoxazone werden bei Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid/Salzsäure farblos. In alkalischer Lösung tritt beim Stehen an der Luft langsam, beim Durchsaugen von Luft oder Sauerstoff durch die Lösungen die gelbe Farbe der Phenoxazone schnell wieder auf. Solche Reaktionen führte bereits KEHRMANN durch ³²⁾, der 3.4-Benz-6-nitro-phenoxazon-(2) mit Zinn-(II)-chlorid/Salzsäure in Alkohol/Wasser zum farblosen Hydroxy-amino-phenoxazin reduzierte und dieses ohne Isolierung in alkalischer Lösung zum 3.4-Benz-6-amino-phenoxazon-(2) oxydierte.

Das gleiche Verhalten wird beim 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-phenoxazon-(2) (IL), beim 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2) (IIL) und anderen am MPI für Biochemie synthetisierten Phenoxazonen beobachtet. Sie sind im folgenden Schema zusammengestellt:



R= H; CH₃; Cl; NO₂;
COOCH₃; COCH₃.
(s.S.20ff).

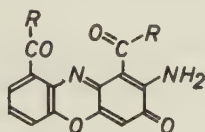


- (IL) R' = R'' = R''' = H
(IIL) R' = H; R'' = R''' = CH₃
(L) [R = COCH₃; R'' = R''' = H]
(I) [Xanthommatin]
(II) [Rhodommatin]
[Ommatin D]

[R' = NH₂; R'' = R''' = -COCH₃]
R' = OH; R'' = R''' = -COCH₃
R' = NH₂; R'' = R''' = -COOH
R' = NH₂; R'' = R''' = -CH₃
R' = OH; R'' = H; R''' = -COCH₃

Im Gegensatz dazu sind die Reduktionsprodukte des 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-5-acetyl-phenoxazons-(2) (L), des Xanthommatins (I) ⁶⁾, Rhodommatins ¹⁰⁾, Ommatins D ¹⁰⁾ und des 3-Amino-4.5-acetyl-phenoxazons-(2) ⁸⁾ leuchtend rot. Die Rotfärbung tritt auf bei Reduktion der Phenoxazone mit H_2/Pd in Äthanol, Schwefeldioxyd in Puffer oder Athanol, Natriumdithionit in Sodalösung oder Zinn-(II)-chlorid in Salzsäure. Diese Verbindungen sind im obigen Schema mit einer Klammer [] versehen.

Aus dieser Zusammenstellung ersieht man, daß nach den bisherigen Erfahrungen das folgende chromophore System vorliegen muß, damit bei Reduktion Rotfärbung auftritt:



Die bei Reduktion rot werdenden 4'-Hydroxy-pyridino-phenoxazone können auch als γ -Pyridone aufgefaßt werden und zeigen in dieser Form das gleiche chromophore System wie das 3-Amino-4.5-diacetyl-phenoxazon-(2):



Eine sichere Deutung des Phänomens ist bisher nicht möglich. Durch polarographische Messungen wurde gezeigt ⁸⁾, daß das 2-Amino-4.5-diacetyl-phenoxazon-(2) nach Aufnahme von zwei Reduktionsäquivalenten reversibel in den roten Farbstoff übergeht. Die roten Farbstoffe sind alle in Lösung instabil und werden an der Luft sofort zur gelben Phenoxazonstufe reoxydiert.

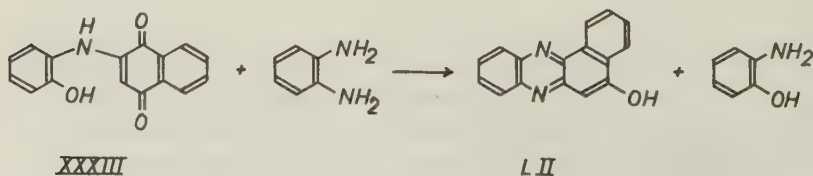
II. 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinone-(1.4)
- Zwischenstufen der Kondensation zu Phenoxazonen.

1) Die Austauschreaktion.

Wie bei den Phenoxazonsynthesen beschrieben (s.S.29), beeinflusst die Basizität der o-Aminophenole deutlich den Ablauf der Kondensation; verringerte Basizität verursacht abnehmende Ausbeute an Phenoxazon, gleichzeitig eine Zunahme der Bildung von substituierten 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinone-(1.4). Handelt es sich dabei um Zwischenstufen der Kondensation, bei denen in ungünstigen Fällen die Reaktion stehen bleibt, oder um Produkte einer unerwünschten Konkurrenzreaktion?

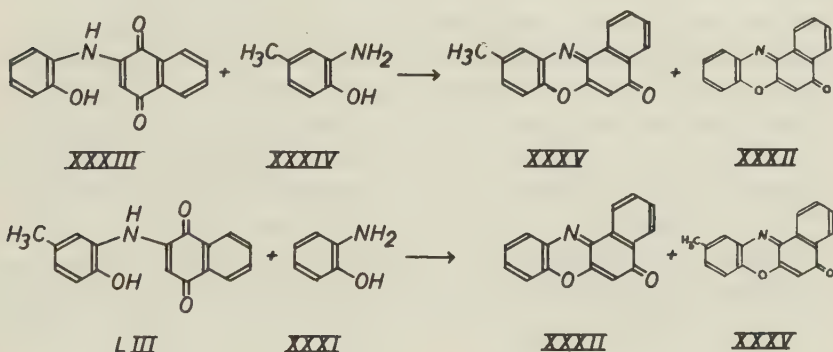
Die folgenden Experimente beantworten diese Frage.

Unterwirft man 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XXXIII) allein den Bedingungen der Phenoxazonsynthese - Eisessig, 1 Std. bei 100° - und arbeitet wie auf Seite 23 beschrieben auf, so findet man kein 3.4-Benz-phenoxazon-(2) (XXXII). Erhitzt man 1 Mol des Aminochinons XXXIII mit 1 Mol o-Aminophenol unter den gleichen Bedingungen, so findet man 50 % Phenoxazon XXXII, die gleiche Ausbeute, wie bei der Reaktion von 2 Mol o-Aminophenol mit 1 Mol 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) (s.S.23). Läßt man unter den gleichen Bedingungen 1 Mol Aminochinon XXXIII mit 1 Mol o-Phenylendiamin reagieren, so erhält man das 3-Hydroxyl-1.2-benz-phenazin (LII) in 93 % Ausbeute:



Bei dieser "Austauschreaktion" ⁺⁾ konnte das abgespaltene o-Aminophenol durch Vakuumsublimation abgetrennt und eindeutig identifiziert werden.

Die bei diesen Umsetzungen zum Ausdruck kommende Reaktionsfähigkeit von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinonen-(1.4) wird in ihrer Bedeutung für die Phenoxazonbildungen an den folgenden Beispielen deutlich:



Setzt man 1 Mol 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XXXIII) mit 1 Mol 2-Amino-4-methyl-phenol (XXXIV) unter den Bedingungen der Phenoxazonsynthese um, so erhält man 58 % eines Phenoxazongemischs, das zu 85 % aus 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) (XXXV) und 15 % 3.4-Benz-phenoxazon (XXXII) besteht. Die beiden Phenoxazone konnten durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol aufgetrennt werden.

Bringt man umgekehrt 1 Mol 2-(2-Hydroxy-5-methyl-anilino-)naphthochinon-(1.4) (LIII) und 1 Mol o-Aminophenol zur Reaktion, so erhält man 60 % eines Phenoxazongemischs, das zu 91 % aus 3.4-Benz-phenoxazon-(2) (XXXII) und zu 8 % aus 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) (XXXV) besteht.

Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß Aminochinone eine der Zwischenstufen bei der Kondensation zu Phenoxazonen darstellen. Sie erklären gleichzeitig den Befund, daß die

⁺⁾ : Im folgenden sollen Reaktionen dieser Art als Austauschreaktionen bezeichnet werden.

Ausbeuten an Phenoxazon bei Anwendung der Reaktionspartner im Verhältnis Chinon : o-Aminophenol = 1 : 2 höher liegen als bei einem Verhältnis 2 : 1. Offenbar reagiert im ersten Reaktionsschritt ein Molekül 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit einem Molekül o-Aminophenol zum 2-Anilino-chinon-Derivat, das dann im zweiten Reaktionsschritt mit einem zweiten Molekül o-Aminophenol unter Abspaltung des ersteren den Ring zum Phenoxazon schließt.

Der Befund, daß bei den zuletzt beschriebenen Austauschreaktionen ein Phenoxazongemisch entsteht, kann folgendermaßen erklärt werden: das beim Austausch und Ringschluß jeweils abgespaltene o-Aminophenol 1 kann, mit dem o-Aminophenol 2 konkurrierend, in die Reaktion eingreifen und damit zur Bildung eines Phenoxazons aus 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und o-Aminophenol 1 führen. Dies ist dann zu erwarten, wenn die o-Aminophenole 1 und 2 keine großen Unterschiede in ihren Basizitäten zeigen und wenn äquimolare Mengen zur Austauschreaktion eingesetzt werden.

2. Reaktion von 2-Amino-naphthochinonen-(1.4) mit o-Aminophenolen und o-Phenylendiamin.

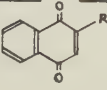
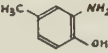
Es erhebt sich die Frage, welche strukturellen Voraussetzungen für den Ablauf der Austauschreaktion erfüllt sein müssen. Folgende Möglichkeiten sind denkbar: 1) die 2-Stellung des Naphthochinons muß nur durch eine Aminogruppe substituiert sein, damit die Bildung einer Schiffschen Base an der Chinoncarbonylgruppe erzwungen wird, 2) Die Hydroxylgruppe in o-Stellung zum Stickstoff ist außerdem für den Ablauf der Reaktion von Bedeutung.

Es wurde zunächst geprüft, ob nach Substitution der 2-Stellung des Naphthochinons mit verschiedenen substituierten Aminen die Austauschreaktion möglich ist. Die Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Versuche, 2-Amino-naphthochinone-(1.4) mit o-Aminophenolen umzusetzen. Ein Teil der Aminoquinone mußte zu diesem Zweck neu dargestellt werden; dies erfolgte nach den beiden schon bekannten Methoden: Reaktion von

2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit Aminen oder 1.4-Addition des Amins an das Chinonsystem.

Tabelle 6.

Reaktion von Aminochinonen mit o-Aminophenolen.

Nr.	Aminochinon	Austausch-Komponente	% Ausb. Phenoxazon	% re-isol. Aminochinon
				
1	R=-HN-C ₆ H ₅ ⁴⁰⁾		-	80
2	R=-HN-C ₆ H ₄ -(p)OH		-	60
3	R=-HN-C ₆ H ₄ -(m)OH		-	72
4	R=-HN-C ₆ H ₄ -(o)OCH ₃		-	91
5	R=-HN-C ₆ H ₄ -(o)CH ₃		-	85
6	R=-N(CH ₃)-C ₆ H ₅		-	
7	R=-HN-CH ₃		-	
8	R=-HN-CH ₂ -CH ₂ OH ⁴¹⁾		-	83
9	R=-HN-C ₆ H ₄ -(o)OCH ₃		-	95
10	R=-N(CH ₃)-C ₆ H ₅		-	90

Die Aminochinone wurden wie bei den Phenoxazonsynthesen beschrieben mit 2 Mol Aminophenol oder o-Phenylendiamin in 90-proz. Essigsäure 1-2 Stdn. bei 100° umgesetzt und dann das Reaktionsgemisch chromatographisch auf Phenoxazon geprüft. In einigen Fällen konnte das Aminochinon selbst durch Chromatographie an Aluminiumoxyd verschiedener Aktivität zurückgewonnen werden.

40) C.Liebermann und P.Jacobson, Liebigs Ann. 211, 36 (1882).

41) L.F.Fieser, J.Amer.Chem.Soc. 70, 3151 (1948).

Wie die Tabelle zeigt, wurde in keinem der untersuchten Beispiele der Aminrest unter Bildung eines Phenoxazons oder Phenazins abgespalten. In den meisten Fällen wurden die eingesetzten Aminochinone in hohen Ausbeuten zurückgewonnen.

Zusammen mit den auf S.39 beschriebenen Austauschreaktionen, die zum Phenoxazon- oder Phenazinsystem führen, folgt aus Tabelle 6, daß nur o-Hydroxy-anilino-naphthochinone-(1.4) zur Reaktion mit einem weiteren Molekül o-Aminophenol befähigt sind. Die phenolische Hydroxylgruppe in o-Stellung zum Stickstoff ist eine notwendige Voraussetzung für die Austauschreaktion. Die Hydroxylgruppe darf nicht veräthert sein und darf nicht in m- oder p-Stellung zum Stickstoff stehen; Versuch Nr.8 zeigt zudem, daß die phenolische Hydroxylgruppe nicht durch eine β -ständige alkoholische Hydroxylgruppe ersetzt werden kann.

3) Reaktion subst. 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinone-(1.4) mit subst. o-Aminophenolen.

Sind die 2-(2-Hydroxy-)anilino-naphthochinone Zwischenstufen bei der Phenoxazonsynthese, so sollte sich die auf S.29 gezeigte Abhängigkeit von der Basizität der o-Aminophenole bei den Austauschreaktionen ebenfalls feststellen lassen. Dies ist in der Tat der Fall.

2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XXXIII) wurde mit o-Aminophenolen verschiedener Basizität umgesetzt, wobei die Reaktionsbedingungen so gewählt wurden, daß sie denen bei der Kondensation von 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) mit den gleichen Aminophenolen entsprachen. Die folgende Tabelle 7 gibt eine Zusammenstellung der Versuche, die nach folgendem Reaktionsschema verlaufen:

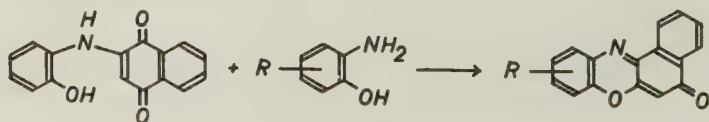


Tabelle 7.

Reaktion von o-Hydroxyanilino-naphthochinonen
mit o-Aminophenolen.

Nr.	Amino-phenol	Verh. Chin./ Aminophenol	Zeit Stdn.	Prod. Nr.	Ausb. %
<u>2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4)</u>					
1	2-Amino-4-methyl-	1 : 1	1	XXXV	58
2	2-Amino-	1 : 2	2	XXXII	50
3	o-Phenylendiamin	1 : 2	1	LII	93
4	2-Amino-4.6-dichlor-	1 : 2	4	XLII	25
5	2-Amino-5-nitro-	1 : 2	4	XLV	13
6	3-Amino-3-acetyl-	1 : 2	2	XXVII	<5
<u>2-N-Methyl-(2-hydroxyphenyl)-amino-naphthochinon-(1.4)</u>					
7	2-Amino-4-methyl-	1 : 1	1	XXXV	61
8	o-Phenylendiamin	1 : 2	1	LII	95
9	2-Amino-4.6-dichlor-	1 : 2	2	XLII	29

Bei Versuch Nr.1 entsteht ein Phenoxazongemisch;
Alle Reaktionen wurden in Eisessig durchgeführt.

Die Basizität der o-Aminophenole zeigt also bei den Austauschreaktionen den gleichen Einfluß, wie bei der direkten Kondensation zu den Phenoxazonen. In günstigen Fällen macht die Austauschreaktion die Phenoxazone in höheren Ausbeuten zugänglich, als bei der direkten Kondensation aus den Komponenten. Einen Vergleich von direkter Kondensation und Austauschreaktion gibt die Tabelle 8 auf S.44 wieder.

Wie aus den auf S.39 beschriebenen Austauschreaktionen zu ersehen ist, sind die o-Hydroxy-anilino-naphthochinone Zwischenstufen bei den Phenoxazonsynthesen. Damit folgt zugleich z.B. aus den beiden Versuchen Nr.4 und 5 der Tabelle 8, daß die bei direkter Kondensation aus den Komponenten auftretende Zwischenstufe, das 2-(2-Hydroxy-4-nitro-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XLVI) dem Angriff eines zweiten Moleküls 2-Amino-5-nitrophenol schwerer zugänglich ist, als das 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon (XXXIII). Aus den Komponenten entsteht das 3.4-Benz-7-nitro-phenoxazon-(2) (XLV)

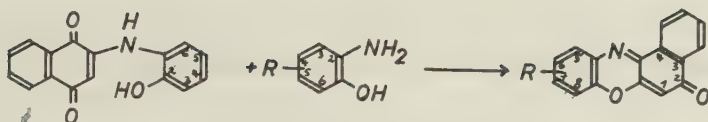
Tabelle 8. Vergleich der Austausch-
reaktion mit der Kondensation aus den Komponenten.

Nr.		Tem.	Zeit Stdn.	Ausb.an Phenox.
	<u>2-Amino-4.6-dichlor-phenol:</u>			
1	+ 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4)	100°	6	15 %
2	+ 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphtho- chinon-(1.4)	100°	4	25 %
3	+ 2-N-Methyl-(2-hydroxyphenyl)- amino-naphthochinon-(1.4)	100°	4	29 %
	<u>2-Amino-5-nitro-phenol:</u>			
4	+ 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4)	120°	3	7 %
5	+ 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphtho- chinon-(1.4)	100°	3	14 %

Alle Reaktionen wurden in Eisessig durchgeführt.

bei 3-stdg. Kochen am Rückfluß in 7 % Ausbeute, bei der Aus-
tauschreaktion dagegen unter milderer Bedingungen in 14 %
Ausbeute.

Die Austauschreaktion wird also durch die Basizität des
o-Aminophenols 2 und die Eigenschaften des o-Hydroxy-anilino-
naphthochinons beeinflusst; diese werden durch die Basizität
des primär in Reaktion getretenen Aminophenols 1 geprägt.
Die in den folgenden 6 Reaktionsgleichungen zusammengestell-
ten Reaktionspaare machen dies besonders deutlich; um die
Ausbeuten vergleichen zu können, wurde unter gleichen Reak-
tionsbedingungen (Verhältnis Chinon/Aminophenol = 1 : 2,
2 Stdn. bei 100° in Eisessig) gearbeitet.



- 1) 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4)
 + 2-Amino-4-methyl-phenol $\longrightarrow$ 3.4-Benz-6-methyl-ph. . . 58 %
- 2-(2-Hydroxy-5-methyl-anilino)-naphthochinon-(1.4)
 + o-Aminophenol $\longrightarrow$ 3.4-Benz-phenoxazon . . . 60 %
- 2) 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4)
 + 2-Amino-4.6-dichlor-ph. $\longrightarrow$ 3.4-Benz-6.8-dichlorph. . . 21 %
- 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino)-naphthochinon-(1.4)
 + o-Aminophenol $\longrightarrow$ 3.4-Benz-phenoxazon . . . 2 %
- 3) 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4)
 + o-Phenylendiamin $\longrightarrow$ 3-Hydroxy-1.2-benzphen-
 azin 95 %
- 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino)-naphthochinon-(1.4)
 + o-Phenylendiamin $\longrightarrow$ 3-Hydroxy-1.2-benzphen-
 azin (78% Chinon zurück) .11 %

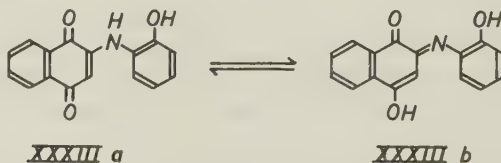
Aus dieser Zusammenstellung erkennt man, daß stets solche o-Hydroxy-anilino-naphthochinone der Austauschreaktion schwer zugänglich sind, bei denen der o-Hydroxyanilino-Rest mit elektronegativen Gruppen substituiert ist.

4) Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse und daraus folgende Vorstellungen über den Reaktionsablauf.

Die Experimente über die Austauschreaktion von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinonen mit o-Aminophenolen lassen folgende Aussagen zu:

- 1) Nur o-Hydroxy-anilino-naphthochinone sind zur Austauschreaktion befähigt; die phenolische Hydroxylgruppe ist eine notwendig Voraussetzung.
- 2) Die Basizität der zum Austausch eingesetzten o-Aminophenole ist für die Reaktion von Bedeutung.
- 3) Die Natur des Aminochinons selbst beeinflusst den Ablauf der Reaktion.

Die chemische und sterische Spezifität der Hydroxylgruppe deutet darauf hin, daß sie unmittelbar am Austausch beteiligt ist. Dies ist z.B. durch folgende Wechselwirkung möglich: Die Aminochinone können formal im folgenden tautomeren Gleichgewicht vorliegen:



Studien an Stuart-Briegleb-Kalotten zeigen, daß in der p-chinoiden Form XXXIIIa, in der der Benzolkern um $\sim 60^\circ$ gegen die Ebene des Naphthochinonsystems geneigt und etwas verdreht ist, die phenolische Hydroxylgruppe der Chinon-carbonylgruppe nahe kommt; die o-chinoide Form XXXIIIb läßt eine Beziehung zwischen den beiden Gruppen nicht zu.

Hieraus darf gefolgert werden, daß die Funktion der Hydroxylgruppe darin besteht, die Chinon-carbonylgruppe im Übergangszustand so zu aktivieren, daß sie dem Angriff eines zweiten Moleküls o-Aminophenol zugänglich gemacht wird.

Einblick in die Natur dieses Übergangszustandes geben die UV- und IR-Spektren der Aminochinone.

5. Die UV- und IR-Spektren der Amino-naphthochinone.

Die Amino-naphthochinone lassen sich nach ihren UV-Spektren in zwei Gruppen einteilen:

1) Amino-naphthochinone, die aus 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und aliphatischen und aromatischen Aminen erhalten werden, die also die für die Austauschreaktion notwendige phenolische Hydroxylgruppe nicht enthalten, zeigen ein Absorptionsmaximum zwischen 450 und 490 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3.6$).

2) Substituierte 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinone-(1.4) weisen Maxima bei 480 $m\mu$ oder bei 480 $m\mu$ und 380 $m\mu$ oder nur bei 380 $m\mu$ auf. Im sauren und teilweise auch im alkalischen Milieu werden die Maxima um 380 $m\mu$ stärker ausgeprägt, die um 480 $m\mu$ verschwinden.

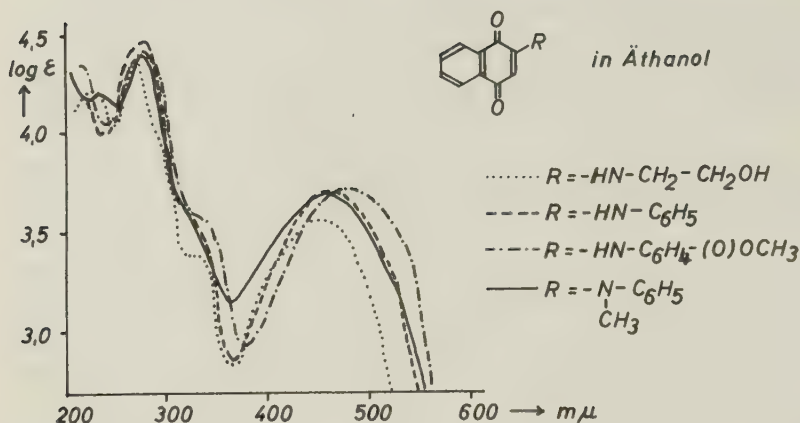
a) Amino-naphthochinone mit einem UV-Maximum im Bereich um 480 $m\mu$.

Bei solchen Amino-naphthochinonen kann sich ein tautomeres Gleichgewicht zwischen der p-chinoiden Form und der o-chinoiden Form ausbilden:



	max.	in Äthanol
LV: R= H	445 $m\mu$	(3.46)
LVI: R= -CH ₃	450 $m\mu$	(3.52)
LVII: R= -CH ₂ -CH ₂ OH	450 $m\mu$	(3.65)
LVIII: R= -C ₆ H ₅	465 $m\mu$	(3.69)
LIX: R= -C ₆ H ₄ -(o)OCH ₃	480 $m\mu$	(3.69)
LX: R= -C ₆ H ₄ -(p)OH	490 $m\mu$	(3.66)

Abbildung 6 gibt die UV-Spektren einiger typischer Vertreter in Äthanol wieder.

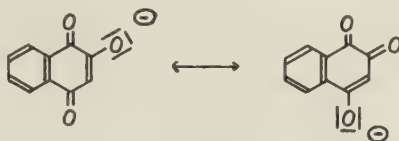


Abbild.6. UV-Spektren einiger 2-Amino-naphthochinone-(1.4)

Das Maximum bei 450 - 480 $m\mu$ kommt der p-chinoiden Form zu. Dafür sprechen folgende Befunde: 2-N-Methyl-phenyl-amino-naphthochinon (LXI) zeigt ein Maximum bei 465 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3.69$); hier ist eine o-chinoide Form nicht möglich. Die UV-Spektren des 2-Amino-naphthochinons-(1.4) (LV) und des 4-Amino-naphthochinons-(1.2) zeigen beide ein Maximum bei 450 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3.5$), in ihrem Typus gleichen sie denen der besprochenen Anilino-naphthochinone. Die IR-Spektren stützen ebenfalls diese Zuordnung (s.S.49).

Die Rotverschiebung der Maxima der substituierten Anilino-naphthochinone gegenüber denen der Amino-naphthochinone LV - LVII kann durch die induktiven Effekte der Substituenten oder durch die zusätzliche Resonanz mit dem Naphthochinonsystem hervorgerufen werden. Die Stuart-Briegleb-Kalotten zeigen, daß in der o-chinoiden und der p-chinoiden Form der Benzolkern gegen die Ebene des Chinonsystems geneigt und verdreht ist. Die Größe dieser Neigung und Verdrehung ist in beiden Formen gleich und entspricht der beim Diphenylamin, von dem man aus UV-spektroskopischen Untersuchungen weiß, daß eine Resonanz zwischen den beiden Ringen möglich ist.

2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) (XXV) selbst zeigt in Äthanol ein Maximum bei $332\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.48$), in 0.1 n Natronlauge eine breite Schulter bei $325\text{--}330\text{ m}\mu$ und ein ausgeprägtes Maximum bei $460\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.46$). Im alkalischen Milieu wird hier die Tautomerie zur Mesomerie:



Das Maximum bei $460\text{ m}\mu$ entspricht in Lage und Intensität denen der Amino-naphthochinone bei $460\text{--}480\text{ m}\mu$. Bereits Arbeiten von VANDENBELT und Mitarbeitern ⁴²⁾ und von DANNENBERG ⁴³⁾ haben gezeigt, daß das Phenolation den gleichen Einfluß auf das chromophore System ausübt wie die Aminogruppe. So zeigt z.B. nach DANNENBERG o-Hydroxy-acetophenon in Äther Maxima bei 251 und $327\text{ m}\mu$, in 0.1 n NaOH bei 230 , 256 und $358\text{ m}\mu$; 2-Amino-acetophenon zeigt in Äthanol Maxima bei 230 , 257 und $358\text{ m}\mu$; die entsprechenden Intensitäten sind gleich.

Die lange bekannte Tatsache, daß die Aminogruppen in diesen Chinonen nicht mehr basisch sind, daß die Aminochinone als vinyloge Säureamide aufzufassen sind, wird bestätigt durch den Befund, daß bei allen gemessenen Aminochinonen dieser Gruppe in 0.1 n und 1 n Salzsäure keine hypsochrome Verschiebung des Spektrums stattfindet. Hierdurch unterscheiden sie sich charakteristisch von den o-Hydroxy-anilino-naphthochinonen.

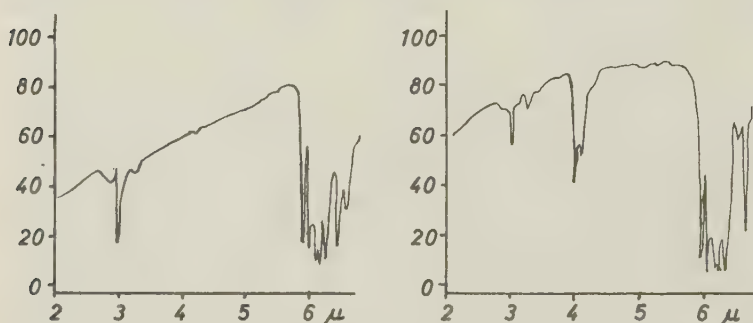
b) Die IR-Spektren einiger Anilino-naphthochinone-(1.4).

Einen weiteren Beweis für die Annahme, daß die Aminochinone in der p-chinoiden Form vorliegen, liefern die IR-Spektren einiger Vertreter dieser Verbindungsklasse: 2-Anilino-naphthochinon (LVIII) zeigt im festen Zustand eine scharfe Bande

42) L.Daub u.J.M.Vandenbelt, J.Amer.Chem.Soc. 69, 2714 (1947);
L.Daub u.J.M.Vandenbelt, ebenda 71, 2414 (1949).

43) H.Dannenberg, Z.Naturf. 4b, 327 (1949).

bei 2.95μ , die durch Deuterierung nach $4.05 - 4.10\mu$ verschoben wird. Damit ist diese eindeutig als NH-Valenzschwingung festgelegt; das 2-Anilino-naphthochinon kann im festen Zustand nur in der p-chinoiden Form vorliegen. Eine OD-Valenzschwingung bei $3.6 - 3.8\mu$ tritt nicht auf, womit die 4-Hydroxy-naphthochinon-(1.2)-Struktur ausgeschlossen ist. Abbildung 7 zeigt die IR-Spektren dieser Verbindung vor und nach Deuterierung.



Abbild.7. IR-Spektren des 2-Anilino-naphthochinons-(1.4) (in KBr gepreßt), links vor, rechts nach Deuterierung.

2-(2-Methoxy-anilino-)naphthochinon (LIX) zeigt in KBr gepreßt und in Chloroform eine Bande bei $2.95 - 3.0\mu$, die nach Deuterierung ebenfalls bei 4.0μ erscheint. Nach dem oben Gesagten ist dieser Verbindung ebenfalls die p-chinoide Form zuzuordnen; Abbildung 8 (S.51) gibt die entsprechenden IR-Spektren dieser Verbindung wieder.

c) UV-Spektren der o-Hydroxy-anilino-naphthochinone-(1.4).

Alle Verbindungen, die die im folgenden diskutierten UV-Spektren aufweisen, leiten sich vom o-Hydroxy-anilino-naphthochinon-(1.4) (XXXIII) ab. Den Spektren dieser Verbindungen ist gemeinsam das Auftreten eines neuen Maximums im Bereich um $380\text{ m}\mu$; gleichzeitig sinkt die Intensität des Maximums im Bereich um $480\text{ m}\mu$ (siehe Abbildung 9 auf S.51).

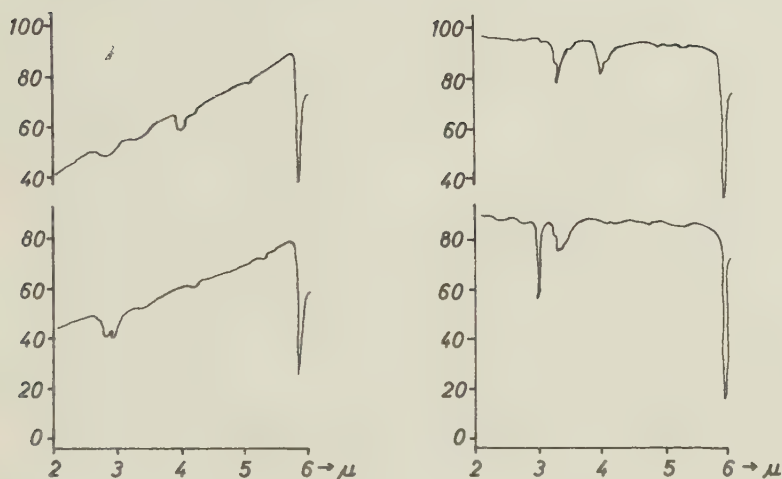


Abbildung 8.

IR-Spektren des 2-(2-Methoxy-anilino)-naphthochinons-(1.4)
 l.o.:deutert, in KBr gepr. r.o.: deutert in CHCl_3
 l.u.:undeutert, in KBr gepr. r.u.:undeutert in CHCl_3

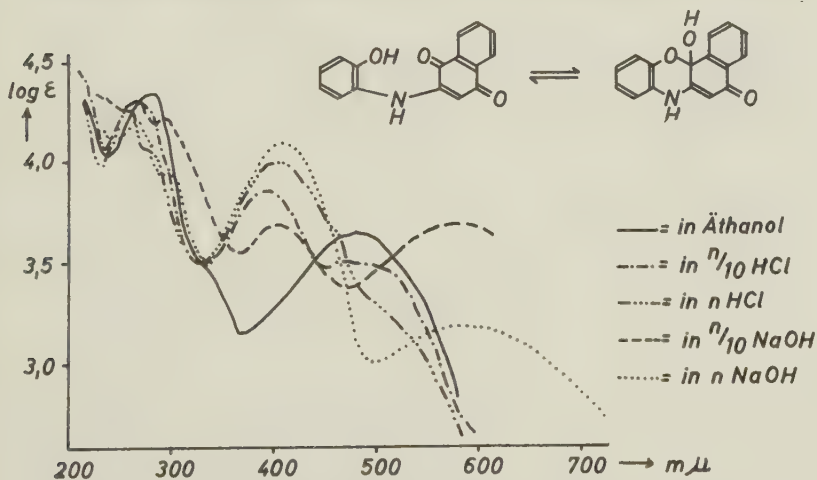


Abbildung 9.

UV-Spektren des 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinons-(1.4).

So zeigt 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XXXIII), wie in Abbildung 9 gezeigt, in Äthanol ein Maximum bei 480 $m\mu$. Mit sinkendem p_H nimmt die Intensität dieses Maximums ab: in 1 n Salzsäure zeigt das Spektrum bei 490 $m\mu$ nur noch eine Inflexion; gleichzeitig bildet sich ein neues Maximum bei 390-405 $m\mu$ aus, dessen Intensität bei Erhöhung der H-Ionenkonzentration ansteigt.

In 0.1 n Natronlauge beobachtet man zunächst eine Rotverschiebung des Maximums bei 480 $m\mu$ (in Äthanol) nach 590 $m\mu$ die durch die Dissoziation der phenolischen Hydroxylgruppe hervorgerufen wird. Mit zunehmendem p_H sinkt die Intensität des Maximums von $\log \epsilon = 3.66$ auf 3.19 ab, gleichzeitig wird ein neues Maximum bei 410 $m\mu$ ausgebildet, dessen Intensität mit steigendem p_H zunimmt. In Äthanol/Wasser (1 : 1) zeigt das Aminochinon XXXIII das gleiche UV-Spektrum wie in 0.1 n Salzsäure. Dies zeigt, daß allein die Erhöhung der Polarität genügt, um das Maximum bei 480 $m\mu$ abzuschwächen und das bei 380 $m\mu$ auszubilden.

Bei allen Verbindungen dieser Gruppe wird ein analoges, spektroskopisches Verhalten beobachtet. 2-(2-Hydroxy-5-methyl-anilino-)naphthochinon-(1.4) (LIII) zeigt bereits in Äthanol Maxima bei 395 und 490 $m\mu$, während beim 2-(2-Hydroxy-3.5-dimethyl-anilino-)naphthochinon-(1.4) (LXII) das Maximum bei 395 $m\mu$ sehr intensiv ist und bei 490 $m\mu$ nur noch eine Inflexion auftritt. Die Abbildung 10 (S. 53) gibt die Spektren dieser Verbindungen wieder.

Die beiden Cl-substituierten Hydroxy-anilino-naphthochinone XL und XLIII verhalten sich in Äthanol und n-Salzsäure wie die mit Methylgruppen substituierten Verbindungen (vergl. Abb. 10 und 12).

2-(2-Hydroxy-6-acetyl-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XXVIII) und 2-(2-Hydroxy-4-nitro-)anilino-naphthochinon-(1.4) (XLVI) zeigen bei 470 - 480 $m\mu$ nur Inflexionen, dagegen Maxima bei 400 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.31$) bzw. 405 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.06$).

Abbildung 11 gibt das Spektrum des Chinons XXVIII wieder.

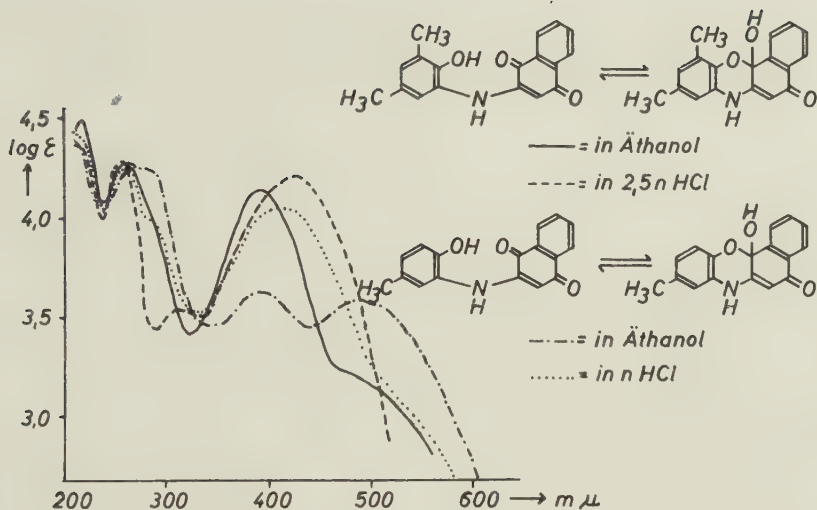


Abbildung 10. UV-Spektren des 2-(2-Hydroxy-5-methyl)-anilino-naphthochinons-(1.4) und des 2-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-anilino)-naphthochinons.

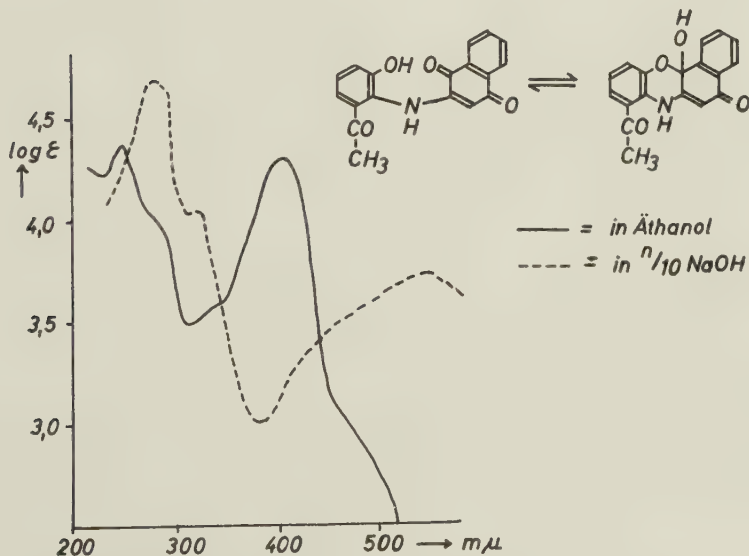
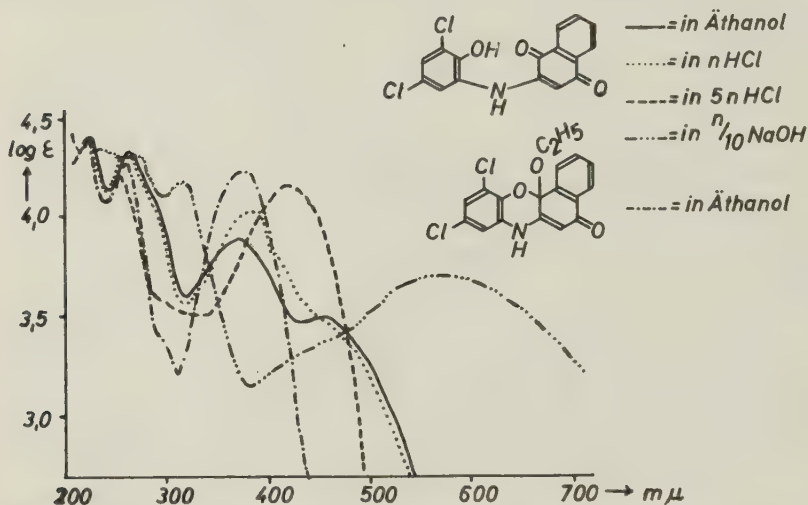


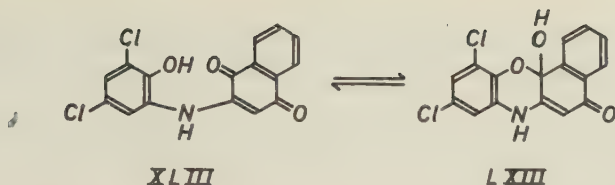
Abbildung 11. UV-Spektren des 2-(2-Hydroxy-6-acetyl-anilino)-naphthochinons-(1.4).

Welchem Chromophor das Maximum bei 380 - 400 m μ zuzuordnen ist, konnte am Beispiel des 2-(2-Hydroxy-3,5-dichloranilino)-naphthochinons-(1,4) (XLIII) entschieden werden (Abbild.12).

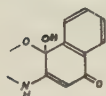


Abbild.12. UV-Spektrum des 2-(2-Hydroxy-3,5-dichloranilino)-naphthochinons-(1,4) u. des Phenoxazinons LXIV.

Das Verhalten der o-Hydroxy-anilino-naphthochinone bei den Austauschreaktionen (Vergl. S.38) ließ die Folgerung zu, daß die Chinoncarbonylgruppe in einer aktivierten Form vorliegt. Das UV-Spektrum des Dichlor-o-hydroxy-naphthochinons XLIII zeigt in Äthanol ein Maximum hoher Intensität bei 375 m μ und eines geringerer Intensität bei 455 m μ . In n Salzsäure verschwindet das letztere vollständig, das erste wird bei gleichzeitigem Anstieg der Extinktion nach 385 m μ verschoben. Die hypsochrome Verschiebung von 455 nach 375 m μ deutet auf eine Aufhebung des p-chinoiden Systems hin. Das läßt vermuten, daß die Aktivierung der Chinon-carbonylgruppe durch Anlagerung der phenolischen Hydroxylgruppe an das Chinonsystem in der folgenden Weise vor sich geht:



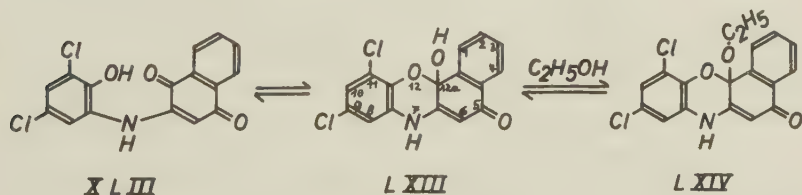
Die Bande bei $380-400\text{ m}\mu$ kommt demnach dem Chromophor



zu. Folgende Experimente beweisen diese Annahme:

Das in roten Plättchen kristallisierende 2-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-anilino-)naphthochinon liefert beim Stehen in abs. Äthanol/Salzsäure nach einigen Stunden, schnell beim Erwärmen ein gelbes Salz, das 1 Äquivalent Säure enthält. Sein IR-Spektrum zeigt bei 3.85μ eine Ammoniumbande und bei 6.10μ eine scharfe Bande, die einer Chinoncarbonylgruppe zuzuordnen ist. In wässrigem Äthanol wird das Salz zu einer gelben Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ vom Schmp. 190° hydrolysiert, deren IR-Spektrum Banden bei 3.15μ (OH- oder NH-Valenzschwingung) und bei 6.08μ (vergl. oben) zeigt. Die UV-Spektren des Salzes und der freien Base sind (in Äthanol) identisch und zeigen ein Maximum bei $379\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.25$).

Auf Grund dieser Ergebnisse muß der Substanz die Konstitution des 9.11-Dichlor-12a-äthoxy-benzo-(c)-phenoxazinons-(5) (LXIV) zugeordnet werden:

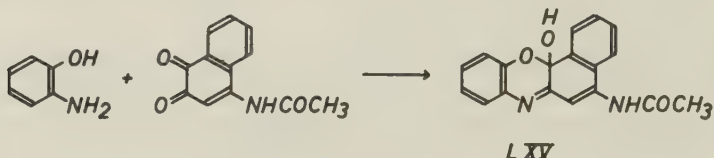


Die Bildung dieser Verbindung verläuft auf folgende Weise: Beim Stehen des 2-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-anilino-)naphthochinons-(1.4) in Äthanol/Salzsäure wird der Ring zur Pseudobase geschlossen; dieser Vorgang entspricht dem einer Halb-acetalbildung. Durch weitere Umsetzung mit Äthanol/Salzsäure

bildet sich nun das Vollacetal LXIV, dessen Hydrochlorid die bei 190° schmelzende Verbindung ist.

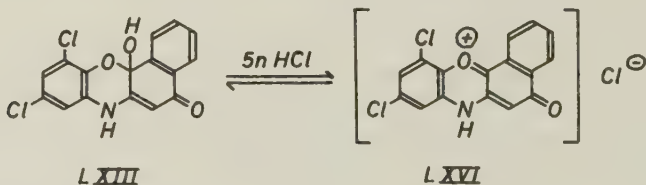
Das Äthoxy-phenoxazinon LXIV geht beim Erwärmen in Äthanol/Salzsäure wieder in das Dichlor-anilino-naphthochinon XLIII über (Acetalspaltung).

KEHRMANN ⁴⁴⁾ hat aus 4-Acetamino-naphthochinon-(1.2) und o-Aminophenol eine gelbe Pseudobase erhalten, der er die Konstitution LXI zuordnet:



Zum Vergleich wurde diese Verbindung dargestellt und das UV-Spektrum aufgenommen. Es zeigt in Äthanol ebenfalls ein Maximum bei $385\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.24$). Von dieser Verbindung läßt sich ein orangerotes Oxoniumchlorid herstellen ⁴⁴⁾.

Wie zu erwarten, liegt das Maximum des 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino)-naphthochinons-(1.4) (XLIII) in 5n Salzsäure bei $425\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.16$). Bei dieser hohen H-Ionenkonzentration ist die Abspaltung der Hydroxylgruppe zum Phenoxazoniumsalz LXVI möglich:



Dieses Maximum läßt sich nun mit dem des 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazons-(2) (XLII) vergleichen ($\lambda_{\text{max.}} = 430\text{ m}\mu$), das ein dem Phenoxazonium-Ion ähnliches chromophores System aufweist (vergl. Tabelle 5 auf S.32).

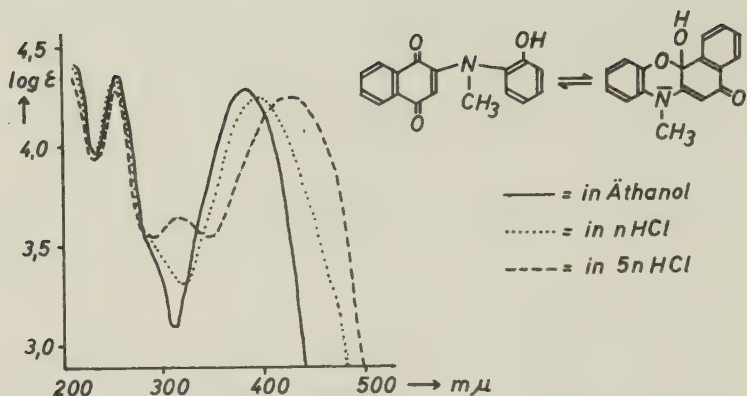
44) F. Kehrman, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2085 (1907).

Im alkalischen Milieu zeigen die UV-Spektren der besprochenen o-Hydroxy-anilino-naphthochinone unterschiedliches Verhalten. Beim Grundkörper, dem 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XXXIII) besteht in alkalischer Lösung ein Gleichgewicht zwischen der offenen Form und der Ringform (analog XLIII $\rightleftharpoons$ LXIII), das bei steigendem p_H auf die Seite der Ringform verschoben wird (s.S.52 und Abbild.9). Gleiches Verhalten zeigen die methyl-substituierten o-Hydroxy-anilino-naphthochinone LIII und LXIII (s.Abbild 10). 2-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XLIII) und 2-(2-Hydroxy-6-acetyl-anilino)-naphthochinon-(1.4) (XXVIII) zeigen in alkalischer Lösung das Hauptmaximum bei 550-580 $m\mu$ (Abb.12). Bei den mit elektronegativen Gruppen substituierten o-Hydroxy-anilino-naphthochinonen ist also das Gleichgewicht im alkalischen Milieu nach der Seite der offenen Form verschoben.

Die bisher besprochenen Spektren der o-Hydroxy-anilino-naphthochinone zeigen, daß diese Verbindungen in Lösung in einem Gleichgewicht o-Hydroxy-anilino-naphthochinon $\rightleftharpoons$ 12a-Hydroxy-phenoxazinon-(5) vorliegen. Die offene Form ist durch das Maximum im Bereich um 480 $m\mu$, die Ringform durch das um 380 $m\mu$ charakterisiert.

Im Gegensatz dazu zeigt das 2-N-methyl-(2-hydroxy-phenyl)-amino-naphthochinon-(1.4) (LXVII) im UV-spektrum nur ein Maximum bei 385 $m\mu$, danach fällt die Intensität stark ab (Abbild. 13 auf S.58).

Hier liegt demnach nur die 12a-Hydroxy-phenoxazinonform vor. Diese Tatsache kann folgendermaßen gedeutet werden: Durch die Methylgruppe am Stickstoff wird die p-chinoide Form (s.S.46) fixiert, aus der heraus allein die Addition der phenolischen Hydroxylgruppe an die Chinoncarbonylgruppe möglich ist. Ferner ist die starke Wasserstoffbrückenbindung der o-Aminophenole, die die Addition ebenfalls beeinflussen, nicht mehr vorhanden, sodaß die Addition zur energetisch offenbar begünstigten 12a-Hydroxy-phenoxazinonform leicht stattfinden kann. Erwartungsgemäß wird das Maximum in 5 n HCl nach 425 $m\mu$ verschoben, wofür der Übergang zum Phenoxazonium-Carbonium-Ion verantwortlich zu machen ist.



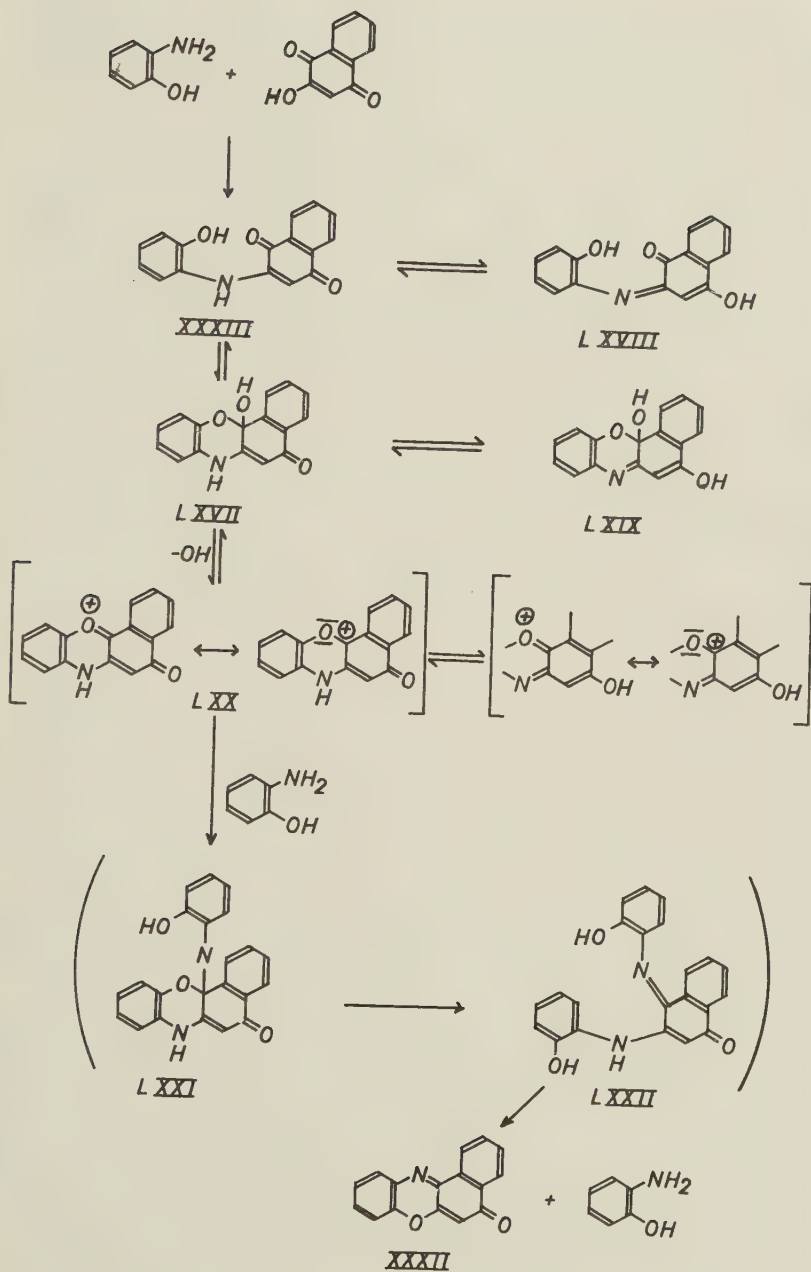
Abbild.13. UV-Spektren des 2-N-Methyl-(2-hydroxy-phenyl-)amino-naphthochinons-(1.4).

Die Verbindung liefert bei der Austauschreaktion mit 2-Amino-4.6-dichlor-phenol das 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon-(2) in besserer Ausbeute als das 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (Tabelle 8 S.44).

6. Über den Reaktionsmechanismus der untersuchten Phenoxazonsynthese.

Mit den oben beschriebenen Ergebnissen über die Struktur von Zwischenprodukten bei der Bildung von Phenoxazonen aus 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und o-Aminophenolen lassen sich einmal die UV-Spektren deuten, zum anderen erklären sie das Verhalten der verschieden substituierten Aminophenole bei den Phenoxazonsynthesen und der o-Hydroxy-anilino-naphthochinone bei den Austauschreaktionen.

Die Ergebnisse führen zu folgenden Vorstellungen über den Ablauf dieser Phenoxazonsynthese:



Im ersten Reaktionsschritt reagiert ein Molekül o-Aminophenol mit 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) zum 2-(2-Hydroxy-anilino-) naphthochinon-(1.4). Die Reaktion ist als Bildung eines vinylogenen Säureamids aufzufassen und wie zu erwarten von der Basizität des eingesetzten o-Aminophenols abhängig. Das o-Hydroxy-anilino-chinon (offene Form) steht mit dem 12a-Hydroxy-benzo-(c)-phenoxazinon-(5) (LXVII: Ringform) im Gleichgewicht (Halbacetal). Dieses wird, wie die UV-Spektren zeigen, durch elektropositive (CH_3), elektronegative (Cl , NO_2 , COCH_3) Substituenten, durch Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels (s.S.52), durch Säure und teilweise auch durch Alkali auf die Seite der Ringform verschoben. Alle diese teils gegeneinander gerichteten Effekte haben die gemeinsame Eigenschaft, die starke Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxylgruppe und der Aminogruppe des o-Aminophenols und die entsprechende im o-Hydroxy-anilino-naphthochinon zu beeinflussen und die Anlagerung der phenolischen Hydroxylgruppe an die Chinoncarbonylgruppe zu begünstigen. Über die Beteiligung der o-chinoiden Formen LXVII und LXIX am Gleichgewicht kann nichts gesagt werden.

Sterische Überlegungen machen wahrscheinlich, daß dem Angriff eines zweiten Moleküls o-Aminophenol die anionische Ablösung ($\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus) der Hydroxylgruppe aus der Ringform LXVII zum Oxonium-Carbenium-Ion LXX vorausgehen muß. Dies dürfte in der Reaktionsfolge der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Hiermit erklärt sich der experimentelle Befund, daß sich z.B. CH_3 - und Cl -substituierte o-Hydroxy-anilino-naphthochinone zwar UV-spektroskopisch ähnlich verhalten, daß sie aber in der Bereitschaft zur Austauschreaktion charakteristische Unterschiede aufweisen.

Die Ablösung der Hydroxylgruppe ist dann begünstigt, wenn die Elektronendichte an der Sauerstoffbrücke erhöht ist; in Übereinstimmung mit den Experimenten verlaufen die Phenoxazonsynthesen mit o-Aminophenolen, die so substituiert sind, daß die Elektronendichte an der Sauerstoffbrücke erhöht wird und die Austauschreaktion mit den entsprechenden o-Hydroxy-anilino-naphthochinonen mit guten Ausbeuten.

Die Ablösung der Hydroxylgruppe ist erschwert, wenn die Elektronendichte an der Sauerstoffbrücke vermindert ist; Phenoxazonsynthesen und entsprechende Austauschreaktionen gelingen dann nur mit wesentlich schärferen Reaktionsbedingungen.

Der nächste Reaktionsschritt besteht dann in der Reaktion des zweiten Moleküls o-Aminophenol mit dem Oxonium-Carbonium-Ion; er wird beeinflusst durch die Basizität des angreifenden o-Aminophenols. Das primär gebildete ON-Vollacetal LXXI wird sich zum 2-(2-Hydroxy-anilino)-naphthochinon-(1.4)-o-hydroxy-anil-(1) (LXXII) umlagern und im letzten Reaktionsschritt das o-Aminophenol aus der 2-Stellung unter Ringschluß zum Phenoxazon abspalten.

Diese Vorstellungen bedürfen zur Bestätigung und Verfeinerung noch weiterer gezielter Experimente; sie erlauben jedoch jetzt schon Aussagen über die Abhängigkeit der Phenoxazonbildung aus 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und o-Aminophenolen von den Reaktionsbedingungen und den Komponenten.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Im e r s t e n T e i l der Arbeit werden die Synthesen des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) und des 4.7-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) beschrieben.

Die Decarboxylierung der bekannten 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-2-carbonsäure gelingt durch Kochen in Diphenyläther; anschließende Ätherspaltung und Oxydation führt zum 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8).

Beide Hydroxy-chinolinchinone konnten auf folgendem einfacheren Weg dargestellt werden: An die entsprechend substituierten Trimethoxy-aniline wird der Pyridinring mit Äthoxymethylen-malonester ankondensiert. Es entsteht der 4-Hydroxy-5.6(7).8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester. Dieser wird durch 48-proz. Bromwasserstoffsäure verseift und die entstehende 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäure als β -Ketosäure decarboxyliert; gleichzeitig werden die Methoxylgruppen im Benzolkern abgespalten. Man isoliert direkt das 4.5.6.8- bzw. das 4.5.7.8-Tetrahydroxy-chinolin. Die Tetrahydroxy-chinoline werden mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in schwach alkalischer Lösung zu den Chinonen oxydiert.

Der z w e i t e T e i l der Arbeit befaßt sich mit der Kondensation von o-Aminophenolen mit 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8). Es werden Versuche zur Aufklärung des Reaktionsablaufs bei dieser Kondensation beschrieben.

2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) wird mit verschiedenen substituierten o-Aminophenolen ($-\text{CH}_3$ in o- und p-, $-\text{Cl}$ in o- und p-, $-\text{COCH}_3$ in o-, $-\text{NO}_2$ in m-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe) in Eisessig bei $100 - 120^\circ$ zu den entsprechenden 3.4-Benz-phenoxazonen kondensiert. Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen sinkt die Ausbeute an Phenoxazon mit abnehmender Basizität der o-Aminophenole; parallel damit steigt

die Ausbeute an substituierten 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinonen-(1.4).

Nach der gleichen Methode wird 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) mit einigen o-Aminophenolen zu 4'-Hydroxy-2'.3'-pyridino-phenoxazonen umgesetzt.

Die Phenoxazone werden chromatographisch gereinigt. Es sind gelbe Substanzen, deren charakteristische UV-Spektren ($\lambda_{\text{max.}} = 360$ und $430 \text{ m}\mu$) es erlauben, sie in konstitutionsabhängige Gruppen einzuteilen und einwandfrei als Phenoxazone zu erkennen. Die IR-Spektren zeigen für konstant liegende Banden im Bereich von $6.0 - 6.5 \mu$, 3.4-Benz-phenoxazone darüber hinaus eine bei $14.0 - 14.1 \mu$. Einige Phenoxazone zeigen die für die Ommochrome charakteristische Eigenschaft, bei Reduktion zur Phenoxazinstufe leuchtend rot zu werden. Das hierzu notwendige chromophore System wird beschrieben, eine Deutung des Effektes ist jedoch nicht möglich.

Mit Hilfe von sog. Austauschreaktionen, Reaktionen von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinonen mit o-Aminophenolen, sowie der UV- und IR-Spektren dieser Verbindungen konnte Einblick in den Verlauf der Reaktion gewonnen werden.

Im ersten Reaktionsschritt reagiert ein Molekül o-Aminophenol mit einem Molekül 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) zum 2-(2-Hydroxy-)anilino-naphthochinon-(1.4). Dieses steht mit einem 12a-Hydroxy-benzo-(c)-phenoxazinon-(5) im Gleichgewicht, das durch Addition der phenolischen Hydroxylgruppe an die benachbarte Chinoncarbonylgruppe entsteht (Halbacetalbildung). Das Gleichgewicht wird durch elektropositive, elektronegative Substituenten, durch polare Lösungsmittel, Säuren und teilweise durch Alkali auf die Seite der Ringform verschoben (Beeinflussung der Wasserstoffbrückenbindung der o-Aminophenole). Die Struktur des 12a-Hydroxy-phenoxazinons wurde gesichert.

Diese 12a-Hydroxy-phenoxazinone reagieren, wahrscheinlich nach anionischer Ablösung der Hydroxylgruppe zum Oxonium-Carbenium-Ion, mit einem zweiten Molekül o-Aminophenol ($S_{\text{N}}1$ -Reaktion unter Bildung eines Phenoxazons, wobei das primär

in Reaktion getretene o-Aminophenol wieder abgespalten wird. Diese Vorstellungen stimmen mit den experimentellen Ergebnissen überein, sie erlauben Aussagen über die Abhängigkeit der Kondensation von den Reaktionsbedingungen und den Komponenten zu machen.

Beschreibung der Versuche
=====

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die CH-Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Dr.A.Schoeller, Kronach/Ofr., die N-Analysen im Mikroanalytischen Laboratorium Alfred Bernhardt, Mülheim/Ruhr angefertigt.

Den Farbenfabriken B a y e r, Werk Elberfeld sei für die Überlassung von Chemikalien gedankt.

Darstellung des 4.6-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8).

α -Carbäthoxy- β -(2.4.5-trimethoxy-)anilino-acrylsäure-äthylester (XI). 36.6 g (0.2 M) 2.4.5-Trimethoxy-anilin und 42 g Äthoxymethylenmalonester werden unter langsamem Durchleiten von Stickstoff im Ölbad solange auf 130° erhitzt, bis sich kein Alkohol mehr abscheidet (75 Min.). Das entstehende dunkelgrüne Öl erstarrt beim Abkühlen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 58 g des Esters als gelbe Prismen vom Schmp. 113°. Ausbeute 87 %.

$C_{17}H_{23}NO_7$	(353.6)	Ber.	C 57.78	H 6.56	N 3.96
		Gef.	58.01	6.57	3.96

4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolincarbonsäure-(3)-äthylester (XII). 20 g Acrylsäureäthylester XI werden in 250 ccm siedendes Dowtherm A (Lösung von 26.5 g Diphenyl in 73.5 g Diphenyläther) portionsweise eingetragen und 1 Std. am Rückfluß gekocht. Nachdem die dunkelbraune Lösung auf 90° abgekühlt ist, werden unter Umschütteln 50 ccm Petroläther (100-110°) zugefügt und über Nacht stehen gelassen. Es scheiden sich 16 g Ester XII als orange-gelbe Kristalle ab. Schmp. 209-210°; Ausbeute 91 %.

Zur Analyse wird aus Essigester umkristallisiert.

$C_{15}H_{17}NO_6$	(307.2)	Ber.	C 58.62	H 5.58	N 4.56
		Gef.	58.73	5.63	4.50

UV-Spektren in Äthanol in 0.1 n NaOH (50 % Äthanol)	λ_{max}	= 225 m μ	(4.44)
		= 330 m μ	(4.13)
		= 241 m μ	(4.49)
		= 270 m μ	(3.95)
		= 317 m μ	(4.07)
		= 360 m μ	(3.96)

4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin (XIII). 15 g 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester werden in 200 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure erwärmt. Dabei löst sich der Ester zunächst vollständig; bei 130-140° fällt ein gelber Niederschlag, vermutlich die Carbonsäure, aus. Man

kocht nun 4-5 Stdn. am Rückfluß bis eine klare, dunkelrote Lösung entstanden ist. Beim Stehen über Nacht kristallisiert das 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromid in gelben Nadeln aus. Die Kristallmasse wird abgesaugt und über KOH getrocknet. Das Hydrobromid wird in Wasser aufgenommen, wobei es zunächst in Lösung geht; nach kurzem Stehen fällt das freie Tetrahydroxy-chinolin als gelber amorpher Niederschlag aus. Er wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 80-85 %. Das Tetrahydroxy-chinolin schmilzt nicht bis 380° ; es ist unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Zur Analyse wird mehrmals aus konz. Salzsäure umkristallisiert, das entstandene Hydrochlorid mit Wasser zersetzt und über P_2O_5 getrocknet.

$C_9H_7NO_4$ (193.1)	Ber.	C 55.98	H 3.65
	Gef.	55.84	3.84

4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (XIV).

1) 500 mg Ester XII werden in 20 ccm 2 n NaOH 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei der Ester langsam unter Bildung einer rotbraunen Lösung verseift wird. Nach Ansäuern mit 2 n HCl erhält man 410 mg rohe Chinolin-3-carbonsäure XIV; sie wird in $NaHCO_3$ gelöst, mit Tierkohle aufgeköcht und mit 2 n HCl wieder ausgefällt.

Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert; weiße Nadeln vom Schmp. $254-256^{\circ}$.

$C_{13}H_{13}NO_6$ (279.3)	Ber.	C 55.91	H 4.69	N 5.02
	Gef.	55.56	4.80	4.80

UV-Spektren in Äthanol	λ_{max}	= 227 m μ (4.39)
		= 246 m μ (4.47)
		= 337 m μ (4.03)
in 0.1 n NaOH		= 235 m μ (4.50)
(50 % Äthanol)		= 317 m μ (4.06)

2) 300 mg Ester XII werden in 15 ccm 25-proz. Salzsäure 1 Std. am Rückfluß gekocht; es entsteht eine gelbe Lösung, aus der sich beim Abkühlen die 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-3-carbonsäure (XIV) abscheidet. Sie wird abgesaugt,

mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 254 - 256°.

4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin (XIII).

300 mg der Chinolin-3-carbonsäure werden wie oben beschriebenen 4-5 Stdn. in 48-proz. Bromwasserstoffsäure am Rückfluß gekocht und aufgearbeitet. Es werden 145 mg freies Tetrahydroxy-chinolin isoliert, das bis 380° nicht schmilzt.

4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin (XV).

500 mg 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-3-carbonsäure (XIV) werden trocken im Metallbad vorsichtig auf 250-260° erhitzt, bis sich kein CO₂ mehr abscheidet. Die CO₂-Entwicklung wird durch Einleiten des Gases in Bariumhydroxydlösung verfolgt. Es bleibt ein dunkelbrauner, glasig erstarrender Rückstand. Durch Behandeln mit warmem Chloroform erhält man zwei Anteile: Teil A wird über Al₂O₃ (Woelm Akt.III) filtriert und liefert nach Umkristallisieren aus Essigester wenig gelbe Nadeln vom Schmp. 115-118°. Die Substanz wurde nicht weiter untersucht. Teil B, der amorphe Rückstand schmilzt bei 207°. Nach Umkristallisieren aus Äthanol liefert er das 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin (XV), dessen UV-Spektrum identisch ist mit dem des Decarboxylierungsprodukts der 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-2-carbonsäure. Der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XVI).

3.29 g (12 mMol) 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromid werden in 5 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit der Hälfte einer gesättigten Lösung von 3.18 g (30 mMol) Na₂CO₃ versetzt; unter Aufschäumen scheidet sich das freie Tetrahydroxy-chinolin ab. Nun werden unter Rühren die warme gesättigte Lösung von 7.87 g (24 mMol) K₃Fe(CN)₆ und die zweite Hälfte der Na₂CO₃ portionsweise eingetragen. Das Gemisch färbt sich unter Aufschäumen rot. Nach 2 Stdn. wird zentrifugiert, die rote überstehende Lösung abgegossen, der Niederschlag mit wenig Wasser aufgerührt und nochmals zentrifugiert. Nun wird der rote Niederschlag portionsweise mit 24 ccm 0.5 n HCl versetzt und stets gut durchgerührt. Dabei fällt das 4.6-Dihydroxy-chino-

linchinon-(5.8) in gelbbrauner amorpher Form an. Es wird abgesaugt, mit 5 ccm 0.1 n HCl gewaschen, getrocknet und aus etwa 2 µl dest. Methanol umkristallisiert. Dabei erhält man das Chinon als gelbe zu Büscheln zusammenhängenden Nadeln. Ausbeute 1.3 g = 58 %. Es ist gut löslich in Wasser, mäßig löslich in Methanol und unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln.

Zur Analyse wird mehrmals aus Methanol und Äthanol umkristallisiert. Das Chinon färbt sich bei 270-280° dunkelrot, schmilzt jedoch bis 380° nicht.

$C_9H_5NO_4$	(191.1)	Ber.	C 56.55	H 2.64	N 7.33
		Gef.	56.25	2.78	7.71

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{max.}$	= 257 m μ (4.29)
		= 339 m μ (3.70)
		(= 405 m μ (3.01))
	in 0.1 n NaOH	= 235 m μ (4.11)
	(50 % Äthanol)	(= 262 m μ (4.07))
		= 380 m μ (3.63)

3.4'-Dihydroxy-1.2.3'.2'-pyridino-phenazin (XVIII).

100 mg 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XVI) werden in der benötigten Menge 0.1 n NaOH gelöst, dann mit 60-proz. Essigsäure angesäuert und mit einer Lösung von o-Phenylendiamin in 60-proz. Essigsäure versetzt. Die schnell dunkelrot werdende Lösung wird eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Kühlen kristallisiert das Phenazin XVIII in gelben Nadeln aus.

Zur Analyse wird mehrmals aus abs. Benzol umkristallisiert. Zers.-pkt. 276-277°.

$C_{15}H_9N_3O_2$	(263.2)	Ber.	C 68.43	H 3.45	N 15.96
		Gef.	68.55	3.48	15.47

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{max.}$	= 225 m μ (4.59)
		= 282 m μ (4.55)
		= 415 m μ (4.10)
	in 0.1 n NaOH	= 236 m μ (4.59)
	(50 % Äthanol)	= 295 m μ (4.41)
		= 455 m μ (4.11)

in 0.1 n HCl	$\lambda_{\max.}$	= 239 m μ (4.59)
(50 % Äthanol)		= 282 m μ (4.31)
		= 400 m μ (4.04)

4-Hydroxy-6-methoxy-chinolinchinon-(5.8) (XVII).

150 mg 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) werden in 15 ccm abs. Methanol suspendiert und HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Es wird dann 30 Min. am Rückfluß gekocht und die gelbbraune Lösung filtriert. Beim Stehen über Nacht kristallisiert der Methyläther XVII in gelbbraunen Nadeln aus.

Zur Analyse wird aus abs. Methanol umkristallisiert. Die Substanz färbt sich bei 220-225° rot und zersetzt sich bei 275-278°.

$C_{10}H_7NO_4$	(205.2)	Ber.	C 58.45	H 3.44
		Gef.	58.43	3.62

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 257 m μ (4.46)
		= 329 m μ (3.88)
in 0.1 n HCl		= 257 m μ (2.57)
		= 332 m μ (3.83)

Synthese des 4.7-Dihydroxy-chinolinchinons-(5.8) (XXIII).

α -Carbäthoxy- β -(2.3.5-trimethoxy-)anilino-acrylsäureäthylester (XX). 3.6 g (0.02 Mol) 2.3.5-Trimethoxy-anilin (XIX) und 4.2 g (0.02 Mol) Äthoxymethylen-malonester werden im Ölbad solange auf 120-130° erhitzt, bis sich kein Alkohol mehr abscheidet (60-70 Min.). Das entstehende gelbgrüne Öl erstarrt beim Kühlen; es ist mit hellen verfilzten Nadeln durchsetzt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 6.4 g des Acrylsäureesters XX in feinen, weißen Nadeln vom Schmp. 131-132°.

Zur Analyse wird aus Methanol und Äthanol umkristallisiert.

$C_{17}H_{23}NO_7$	(353.6)	Ber.	C 57.78	H 6.56	N 3.96
		Gef.	58.08	6.47	3.77

4-Hydroxy-5.7.8-trimethoxy-chinolincarbonsäure-(3)-äthylester (XXI). 4 g Acrylsäureester XX werden in 50 ccm siedendes Dowtherm A portionsweise eingetragen und 1 Std. am Rückfluß gekocht. Nachdem die Lösung auf 90° abgekühlt ist, werden unter Umschütteln 10 ccm Petroläther (100-110°) zugefügt und über Nacht stehen gelassen. Der Chinolincarbonsäureester scheidet sich in hellgelben Plättchen vom Schmp. 232-233° ab. Ausbeute 74 %.

Zur Analyse wird aus Essigester umkristallisiert.

$C_{15}H_{17}NO_6$	(307.2)	Ber.	C 58.62	H 5.58	N 4.56
		Gef.	58.62	5.43	4.39

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 227 m μ	(4.34)
		= 265 m μ	(4.39)
		= 325 m μ	(4.14)
in 0.1 n NaOH		= 242 m μ	(4.44)
(50 % Äthanol)		= 257 m μ	(4.45)
		= 340 m μ	(4.19)

4.5.7.8-Tetrahydroxy-chinolin (XXII).

1 g Chinolincarbonsäureester XXI wird wie oben beschrieben 5-6 Stdn. in 75 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure am Rückfluß gekocht. Beim Stehen über Nacht scheidet sich das Tetrahydroxy-chinolin XXII in gelben Kristallen ab.

Das Salz wird in Wasser aufgenommen, wobei es zunächst in Lösung geht; nach kurzem Stehen scheidet sich das freie Tetrahydroxy-chinolin als gelber amorpher Niederschlag ab. Ausbeute 540 mg = 79 %. Es wurde ohne weitere Reinigung oxydiert.

4.7-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XXIII).

274 mg (1 mmol) Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromid XXII werden in 4 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit der Hälfte einer gesättigten Lösung von 200 mg K_2CO_3 versetzt. Nachdem sich das freie Tetrahydroxy-chinolin abgeschieden hat, werden portionsweise unter Rühren eine gesättigte Lösung von 656 mg (2 mmol) $K_3Fe(CN)_6$ und die zweite Hälfte des Kaliumcarbonats eingetragen. Unter Aufschäumen entsteht eine dunkelrote Lösung, aus der durch weiteren Zusatz von K_2CO_3 ein rotes Produkt gefällt wird. Nach 2 Stdn. wird zentrifugiert, mit wenig

Wasser gewaschen und der Niederschlag in 8 ccm n HCl eingetragen. Die rote Substanz geht in Lösung und nach 5-10 Min. scheidet sich ein neuer, mattroter Niederschlag, das rohe 4.7-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) ab. Ausbeute 95 mg = 42%. Das Chinon schmilzt nicht bis 380°; es konnte noch nicht analysenrein gefaßt werden.

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 227 m μ	(4.06)
		= 271 m μ	(3.92)
		= 350 m μ	(3.48)
		(= 480 m μ	(2.83))
in 0.1 n HCl		(= 227 m μ	(4.05))
(50 % Äthanol)		(= 260 m μ	(3.89))
		= 342 m μ	(3.46)

3.4'-Dihydroxy-1.2.2'.3'-pyridino-phenazin (XXIV).

55 mg rohes 4.7-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (XXIII) werden in 0.1 n NaOH gelöst, mit 60-proz. Essigsäure angesäuert und mit einer Lösung von o-Phenylendiamin in Essigsäure versetzt. Die dunkelrote Lösung wird 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich langsam ein gelbbrauner, kristalliner Niederschlag abscheidet. Dieser wird abgesaugt, in 0.2 n NaOH in der Hitze gelöst und die rote Lösung mit einem Überschuß von 3 n NaOH versetzt. Beim Kühlen scheidet sich das Na-Salz des Phenazins ab. Es wird abgesaugt, in wenig heißem Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Der orangegelbe Niederschlag wird abgesaugt und noch feucht aus Eisessig umkristallisiert.

Zur Analyse wird aus Eisessig und aus Essigester umkristallisiert; orange Nadeln von Schmp. 325°.

$C_{15}H_9N_3O_2$	(263.2)	Ber.	N 15.96
		Gef.	15.50

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 230 m μ	(4.40)
		= 271 m μ	(4.52)
		= 312 m μ	(4.55)
		= 460 m μ	(3.77)

in 0.1 n NaOH (50 % Äthanol)	$\lambda_{\text{max.}}$ = 234 m μ (4.45)
	= 270 m μ (4.32)
	= 305 m μ (4.59)
	= 470 m μ (3.91)
in 0.1 n HCl (50 % Äthanol)	= 229 m μ (4.38)
	= 274 m μ (4.38)
	= 312 m μ (4.49)
	= 372 m μ (3.63)
	= 480 m μ (3.66)

Phenoxazonsynthesen.

3.4-Benz-5-acetyl-phenoxazon-(2) (XXVIII). In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von A.BUTENANDT und Mitarbeitern⁸⁾.

a) 200 mg 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid, 100 mg 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und 100 mg Natriumacetat werden in 1.5 ccm Eisessig 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Es entsteht eine tief rotbraune Lösung, gleichzeitig setzt sich in geringer Menge ein hellbrauner Niederschlag ab. Nach Kühlen wird der ganze Kolbeninhalt in Wasser gegossen, die sich abscheidende amorphe Masse abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen wird mit Benzol extrahiert und die braunrote Lösung an Al_2O_3 (Woelm, sauer, Akt. I) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol/Essigester (4 + 1) wandert zuerst eine gelbrote Zone, die in der gleichen Farbe abtropft, danach eine breite, rote Zone, die gelb abtropft. Eindampfen dieser Fraktion gibt 15.7 mg = 9 % des Benzphenoxazons XXVIII, orangegelbe Prismen vom Zers.-pkt. 253-254°.

b) 300 mg 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon und 100 mg 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 4 ccm 80-proz. Essigsäure 2 Stdn. unter Stickstoff auf dem Wasserbad erhitzt; danach werden erneut 200 mg Acetophenon-Derivat zugefügt und weitere 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Es entsteht wieder eine rotbraune Lösung, der hellbraune Niederschlag fällt in größerer Menge an. Er wurde abgetrennt und die Lösung wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 8 mg = 4.5 % Benzphenoxazon.

Der hellbraune Niederschlag schmilzt nach Waschen mit Essigsäure und Trocknen bei 210-215°. Es handelt sich hierbei um das 2-(2-Hydroxy-6-acetyl-anilino-)naphthochinon-(1.4); (s.S.86).

UV-Spektren des Benzphenoxazons in Äthanol

	$\lambda_{\max.}$	= 227.5 m μ	(4.41)
		= 258 m μ	(4.26)
		= 360 m μ	(4.08)
		= 440 m μ	(4.11)
in 5n HCl (50 % Äthanol)		= 230 m μ	(4.50)
		= 272.5 m μ	(4.14)
		= 370 m μ	(3.90)
		= 460 m μ	(4.06)

3.4-Benz-phenoxazon-(2) (XXXII). In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von F.KEHRMANN ¹⁶⁾.

1) 348 mg (2 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und 436 mg (4 mMol) o-Aminophenol werden in 15 ccm 90-proz. Essigsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die dunkel gelbbraune Lösung wird danach auf Wasser gegossen und der braune amorphe Niederschlag abgesaugt. Er wird in wenig Benzol aufgenommen und an Al₂O₃ (Woelm, sauer, Akt.I) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol/Essigester (4 + 1) läuft nach einer schmalen gelben Bande das Phenoxazon als rote Bande, die gelb abtropft. Eindampfen dieser Fraktion liefert 313 mg = 57 % 3.4-Benz-phenoxazon. Es wird aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 192°.

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 235 m μ	(4.27)
		= 242.5 m μ	(4.24)
		= 257.5 m μ	(4.05)
		= 282.5 m μ	(3.88)
		= 360 m μ	(3.96)
		= 430 m μ	(4.01)
in 5n HCl (50 % Äthanol)		= 270 m μ	(4.13)
		= 365 m μ	(3.95)
		= 450 m μ	(4.04)

2) 564 mg (3 mMol) 2-Methoxy-naphthochinon-(1.4) und 654 mg (6 mMol) o-Aminophenol werden in 10 ccm Eisessig 1 Std. auf

dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird die dunkelbraune Lösung in Wasser gegossen und der gelbbraune Niederschlag abgesaugt. Man arbeitet nun wie unter 1) beschrieben auf und erhält so 455 mg = 51 % 3.4-Benz-phenoxazon-(2), gelbe Nadeln vom Schmp. 191°, die mit authentischem Material keine Schmelzpunktsdepression zeigen.

3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) (XXXV).

1.23 g (10 mMol) 2-Amino-4-methyl-phenol und 870 mg (5 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 10 ccm Eisessig 90 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die braunrote Lösung wird nach Erkalten auf Wasser gegossen, abgesaugt, in wenig Benzol aufgenommen und an 100 g Al_2O_3 (Woelm, sauer Akt.I) chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol/Essigester (4 + 1) erscheint zuerst eine hellrote, rot abtropfende Zone, danach eine breite, dunkelrote Bande, die gelb abtropft. Eindampfen dieser Fraktion gibt 925 mg = 71 % 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2).

Zur Analyse wird aus Benzol und Äthanol umkristallisiert; gelborange Nadeln vom Schmp. 211-212°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	(261.3)	Ber.	C 78.15	H 4.23	N 5.36
		Gef.	78.29	4.29	5.72

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\text{max.}}$	= 237	m μ	(4.32)
		= 245	m μ	(4.32)
		= 260	m μ	(4.16)
		= 360	m μ	(4.10)
		= 440	m μ	(4.13)
		= 495	m μ	(4.17)
in 5n HCl (50 % Äthanol)		= 227	m μ	(4.50)
		= 282.5	m μ	(4.16)
		= 365	m μ	(3.91)
		= 475	m μ	(4.16)

3.4-Benz-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2) (XIXVII).

1.096 g (8 mMol) 2-Amino-4.6-dimethyl-phenol und 696 mg (4 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 15 ccm Eisessig 90 Min. am Wasserbad erhitzt. Die braungelbe Lösung wird auf Wasser gegossen und mit wenig n NaOH abgepuffert.

Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag wird wie oben beschrieben an Al_2O_3 chromatographiert und liefert so 1.065 g = 97 % 3.4-Benz-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2).

Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert; gelb-orange Nadeln vom Schmp. 213-214°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	(275.7)	Ber.	C 78.60	H 4.75	N 5.08
		Gef.	78.82	4.82	5.51

UV-Spektren in Äthanol in n HCl (50 % Äthanol)	$\lambda_{\text{max.}}$	= 239 m μ	(4.36)
		= 246 m μ	(4.36)
		(= 260 m μ	(4.17))
		= 375 m μ	(4.15)
		= 450 m μ	(4.15)
		= 240 m μ	(4.31)
		= 246 m μ	(4.32)
		(= 275 m μ	(4.11))
		= 385 m μ	(4.12)
		= 460 m μ	(4.10)

3.4-Benz-6-chlor-phenoxazon-(2) (XXXIX).

1.144 g (8 mMol) 2-Amino-4-chlor-phenol und 348 mg (2 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 50 ccm Eisessig 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die entstehende rotbraune Lösung enthält einen rotbraunen festen Körper, vorwiegend 2-(2-Hydroxy-5-chlor-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XL) (s.S. 84). Nach Kühlen wird abgesaugt, das Filtrat auf Wasser gegossen und der gelbbraune feste Niederschlag abgesaugt. Dieser wird mit Benzol extrahiert und die gelbbraune Lösung an Al_2O_3 (Woelm, sauer, Akt.III) chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol läuft eine rote, in dieser Farbe abtropfende Zone voraus, danach mit Benzol/Essigester (2,5 + 1) eine gelbe, ebenfalls gelb abtropfende Bande. Eindampfen dieser Fraktion liefert 358 mg = 63.5 % 3.4-Benz-6-chlor-phenoxazon-(2). Das Phenoxazon ist leicht löslich in Benzol, Essigester, Chloroform.

Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 236-237°.

$\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClNO}_2$	(281.6)	Ber.	C 68.22	H 2.86	N 4.97
		Gef.	68.18	3.14	4.72

UV-Spektren in Äthanol

$\lambda_{\text{max.}}$	= 220	m μ	(4.42)
	= 242.5	m μ	(4.28)
	= 260	m μ	(4.23)
	= 352.5	m μ	(4.05)
	= 435	m μ	(4.03)
in n HCl (50 % Äthanol)	= 225	m μ	(4.35)
	= 260	m μ	(4.18)
	= 360	m μ	(3.94)
	= 445	m μ	(3.81)

3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon-(2) (XLII).

1) 708 mg (4 mMol) 2-Amino-4.6-dichlorphenol und 348 mg (2 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 50 ccm Eisessig 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird die rotbraune Lösung auf Wasser gegossen, der orange-rote inhomogene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Dieser wird in 50 ccm warmem Benzol aufgenommen, vom wenig löslichen 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XLIII) (s.S.85) abgetrennt und die rotbraune Lösung an Al_2O_3 (Woelm sauer, Akt.III) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol und Benzol/Chloroform (4 + 1) läuft eine gelbe, in dieser Farbe abtropfende Zone. Eindampfen der Fraktion liefert 210 mg = 30 % 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon-(2).

Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 221°.

2) 1.77 g (10 mMol) 2-Amino-4.6-dichlorphenol und 870 mg (5 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 75 ccm Eisessig 6 Stdn. am siedenden Wasserbad gehalten. Danach werden nochmals 870 mg Aminophenol zugefügt und weitere 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nun wird auf Wasser gegossen und wie unter 1) beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 245 mg = 15 % 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon-(2).

$\text{C}_{16}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (316.16) Ber. C 60.78 H 2.22 Cl 22.43
Gef. 60.75 2.36 22.30

UV-Spektren in Äthanol

$\lambda_{\text{max.}}$	= 222.5	m μ	(4.45)
	= 260	m μ	(4.30)
	= 355	m μ	(4.10)
	= 430	m μ	(3.95)

in 5 n HCl (50 % Äthanol)

$\lambda_{\max.}$	= 225 m μ	(4.46)
	= 260 m μ	(4.24)
	= 370 m μ	(4.10)
	= 440 m μ	(4.01)

3.4-Benz-7-nitro-phenoxazon-(2) (XLV).

870 mg (5 mMol) 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und 1.54 g (10 mMol) 2-Amino-5-nitrophenol werden in 40 ccm Eisessig 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, der rotbraune Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Dieser wird mit 150 ccm heißem Benzol extrahiert, wobei 1.2 g einer bei 230-235° unscharf schmelzenden roten Substanz, rohes 2-(2-Hydroxy-4-nitro-anilino-)naphthochinon-(1.4) XLVI zurückbleiben (vergl.S.86). Die Benzollösung wird mit 1 n NaOH und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus einer Probe kristallisiert das Phenoxazon beim Einengen in gelben Würfeln vom Schmp. 253° aus. Die Benzollösung wird an Al₂O₃ (Woelm, sauer, Akt.II) chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol/Essigester (9+1) wandert eine gelbe Zone hinter einer schmalen blauen Bande. Erstere liefert beim Einengen 108 mg = 7.4 % 3.4-Benz-7-nitro-phenoxazon in gelben Würfeln vom Schmp. 264-265°.

Zur Analyse wird aus Benzol umkristallisiert.

C ₁₆ H ₈ N ₂ O ₄	(292.2)	Ber.	C 65.75	H 2.77	N 9.59
		Gef.	65.93	2.97	9.62

UV-Spektren in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 266 m μ	(4.27)
		= 365 m μ	(4.16)
		= 430 m μ	(4.04)
	in 5n HCl (50 % Äthanol)	= 270 m μ	(4.26)
		= 375 m μ	(4.12)
		= 445 m μ	(4.01)

Präparation des Kieselgels in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von BROCKMANN ³⁸⁾.

Kieselgel (Fa.Hermann, Köln-Ehrenfeld, Em, DIN 60/80 B) wird in 20-proz. HCl aufgeschlämmt; nach kurzer Zeit wird dekantiert und nun durch häufiges Waschen mit Wasser und Dekan-

tieren das Material solange behandelt, bis die wässrige Phase neutral ist. Danach wird abgesaugt, das Material an der Luft getrocknet und dann in 3 cm dicker Schicht 60 Min. auf 120° erhitzt.

4'-Hydroxy-3.4-pyridino-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2) (III).
286 mg (1.5 mMol) 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) und 548 mg (4 mMol) 2-Amino-4.6-dimethylphenol werden in 40 ccm 70-proz. Essigsäure 2 Tage geschüttelt und dann 1 Tag stehen gelassen. Aus der bald entstehenden rotbraunen Lösung scheidet sich langsam eine rotbraune Substanz vom Schmp. 188-190° ab; 102 mg (Substanz B). Es wird abgesaugt, die dunkelbraune Lösung auf 500 ccm Wasser gegossen und nach 48 Stdn. ein braunes flockiges Produkt durch Zentrifugieren und Absaugen gesammelt, 182 mg (Substanz A).

Substanz A wird in Chloroform aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Bei Elution mit Chloroform, später mit Äthanol läuft nach einem gelben Vorlauf, der papierchromatographisch als Substanz B identifiziert wurde, eine breite rote, gelb abtropfende Bande. Mehrmalige Chromatographie dieser Fraktion und Umkristallisieren aus Äthanol führt zum reinen 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-6.8-dimethyl-phenoxazon-(2). Es kristallisiert in gelben Nadeln, die sich bei 280° dunkel färben, jedoch bis 360° nicht schmelzen; 152 mg.

$C_{17}H_{12}N_2O_3$ (292.3)	Ber.	C 69.85	H 4.14	N 9.58
	Gef.	69.39	4.15	9.47

UV-Spektrum in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 216 m μ (4.48)
		(= 270 m μ (4.06))
		= 440 m μ (4.12)
	in 5n HCl (50 % Äthanol)	= 230 m μ (4.42)
		= 285 m μ (3.96)
		= 415 m μ (4.07)
		= 500 m μ (4.06)

Substanz B: $C_{24}H_{24}N_2O_2$.

Das bei 190° schmelzende Rohprodukt und die Vorläufe der Chromatographie des Phenoxazons werden in $CHCl_3$ zu einer braunen Lösung vereinigt. Diese wird 3 mal an Kieselgel chro-

matographiert; dann tropft das an der Säule rot adsorbierte Produkt rein gelb ab. Umkristallisieren aus Äthanol liefert orange Würfel vom Zers.pkt. 206-207°. Die Substanz ist unlöslich in Soda, 2 n NaOH; 1 n HCl; sie ist löslich in Chloroform, Benzol und Eisessig mit gelber Farbe; sie löst sich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe; beim Verdünnen mit Wasser wird die Lösung rot und die Substanz scheidet sich unverändert wieder ab.

$C_{24}H_{24}N_2O_2$	(372.4)	Ber.	C 77.42	H 6.50	N 7.52
		Gef.	77.38	6.57	7.81

UV-Spektrum in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 322.5 $m\mu$	(4.18)
		= 420 $m\mu$	(4.38)
in n HCl (50 % Äthanol)		= 236 $m\mu$	(4.92)
		= 290 $m\mu$	(3.67)
		= 480 $m\mu$	(4.49)

4'-Hydroxy-3.4-pyridino-phenoxazon-(2) (II).

477 mg (2.5 mMol) 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) und 545 mg (5 mMol) o-Aminophenol werden in 110 ccm 80-proz. Essigsäure 8 Stdn. bei 60° geschüttelt. Danach wird i.V. auf 70 ccm eingeengt und die dunkelbraune Lösung auf 300 ccm Wasser gegossen. Nach Stehen über Nacht wird der dunkle Niederschlag abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; 430 mg. Das Rohprodukt wird in Chloroform aufgenommen und wie oben beschrieben an Kieselgel chromatographiert. Nach der dritten Chromatographie ist die Substanz papierchromatographisch in den Systemen Kollidin/Lutidin/Wasser 1:1:2 und Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:2 einheitlich. Sie ist dann an der Kieselgelsäule rot adsorbiert und tropft rein goldgelb ab. Eindampfen dieser Fraktion liefert das reine 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-phenoxazon-(2), das aus Äthanol in gelben Nadeln kristallisiert. Das Phenoxazon färbt sich bei 280° dunkel und beginnt zu sublimieren, es schmilzt bei 320-323°.

$C_{15}H_8N_2O_3$	(264.2)	Ber.	C 68.18	H 3.05	N 10.61
		Gef.	68.22	3.10	10.82

UV-Spektrum in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 217.5 $m\mu$	(4.45)
		= 425 $m\mu$	(4.26)

in 5 n HCl (50 % Äthanol)	$\lambda_{\max.}$ = 222.5 $m\mu$ (4.43)
	= 390 $m\mu$ (4.01)
	= 475 $m\mu$ (4.12)

4'-Hydroxy-3,4-pyridino-5-acetyl-phenoxazon-(2) (L).

1.2 g (10 mMol) 4,6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) und 2.25 g (15 mMol) 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon werden in 40 ccm 90-proz. Essigsäure unter Stickstoff 5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die dunkle Lösung wird nach Erkalten auf 200 ccm Wasser gegossen, mit n NaOH abgepuffert und der Niederschlag nach 24 Stdn. durch Zentrifugieren gesammelt:

1.35 g dunkelbraunes amorphes Produkt. Dieses wird mehrmals mit Äthanol extrahiert und aus Äthanol 1 mal an Kieselgel-Hyflow Super C (2+1) und 3 mal an Kieselgel chromatographiert. Die Chromatographie ist infolge Adsorption des Chinons an das Kieselgel verlustreich. Die Chromatographie wird papierchromatographisch wie oben beschrieben verfolgt. Man erhält schließlich das reine Phenoxazon, das aus Chloroform/Petroläther (50-60°) in gelben Nadeln kristallisiert. Die Substanz färbt sich bei 280-290° dunkel, schmilzt jedoch bis 380° nicht.

$C_{17}H_{10}N_2O_4$ (306.3)	Ber.	C 66.66	H 3.29	N 9.15
	Gef.	66.22	3.37	9.16

UV-Spektrum in Äthanol	$\lambda_{\max.}$ = 230 $m\mu$ (4.44)
	= 430 $m\mu$ (4.13)
in 5nHCl (50 % Äthanol)	= 235 $m\mu$ (4.47)
	= 485 $m\mu$ (3.87)
	= 470 $m\mu$ (4.04)

Reduktion.

Das Phenoxazon wird in wenig verdünnter Sodalösung gelöst und mit etwas Natriumdithionit versetzt. Die gelbe Lösung färbt sich dabei schlagartig rot. Nach wenigen Minuten Stehens, schneller beim Ansäuern und Zusatz von $NaNO_2$ tritt die gelbe Farbe des Phenoxazons wieder auf. Der Prozeß kann mehrfach wiederholt werden. Die Reduktion gelingt genau so mit $SnCl_2$ -HCl.

Synthese und UV-Spektren von Amino-naphthochinonen.

2-Anilino-naphthochinon-(1.4) (LVIII) ⁴⁰⁾: Rote Plättchen vom Schmp. 191°.

UV-Spektren in: Äthanol 0.1 n NaOH
(50 % Äthanol)

$\lambda_{\max.} = 272 \text{ m}\mu (4.51)$	$= 280 \text{ m}\mu (4.44)$
$= 465 \text{ m}\mu (3.73)$	$= 525 \text{ m}\mu (3.73)$

2-(2-Methoxy-anilino)-naphthochinon-(1.4) (LIX) ⁴⁶⁾.

Nadeln vom Schmp. 146°

UV-Spektren in:

Äthanol	0.1 n NaOH (50 % Äthanol)	1 n HCl (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.} = 215 \text{ m}\mu (4.35)$	---	---
$= 280 \text{ m}\mu (4.43)$	$= 282.5 \text{ m}\mu (4.41)$	$= 282.5 \text{ m}\mu (4.41)$
$= 480 \text{ m}\mu (3.76)$	$= 515 \text{ m}\mu (3.68)$	$= 525 \text{ m}\mu (3.70)$

	2 n NaOH (50 % Äthanol)	5 n Na OH (50 % Äthanol)
	$= 282.5 \text{ m}\mu (4.41)$	$= 282.5 \text{ m}\mu (4.41)$
	$= 540 \text{ m}\mu (3.72)$	$= 548 \text{ m}\mu (3.73)$

2-N-Methyl-phenyl-amino-naphthochinon-(1.4) (LXI).

3.16 g Naphthochinon-(1.4) werden in 250 ccm Äthanol bei 40° gelöst und 1.07 g Methylanilin in 10 ccm 50-proz.Essigsäure zugefügt. Aus der alsbald rot werdenden Lösung scheidet sich nach 24 - 36 Stdn. ein dunkelgraues Produkt ab, das beim Einengen in größerer Menge anfällt. Die Lösung wird portionsweise eingeengt und immer wieder von dieser Substanz abgetrennt. Ist die Lösung auf 50-60 ccm eingeengt, kristallisiert das 2-N-Methyl-phenyl-amino-naphthochinon-(1.4) in glänzend roten Plättchen vom Schmp. 141° aus.

Zur Analyse wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert.

C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ (263.3)	Ber.	C 77.55	H 4.98	N 5.32
	Gef.	77.48	5.18	5.23

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\text{max.}}$ = 237.5 m μ (4.20)
 = 275 m μ (4.39)
 = 465 m μ (3.69)

2-(4-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (LX) 46).

Dunkelrote Nadeln vom Schmp. 226°.

UV-Spektren in	Äthanol	0.1 n NaOH (50 % Äthanol)
$\lambda_{\text{max.}}$ =	275 m μ (4.43)	= 282.5 m μ (4.33)
	= 490 m μ (3.66)	= 590 m μ (3.71)

2-(2-N-Benzoyl-anilino-)naphthochinon-(1.4) 47).

Gelbrote Nadeln aus Toluol vom Schmp. 238-239°.

UV-Spektrum in Äthanol $\lambda_{\text{max.}}$ = 225 m μ (4.43)
 = 272 m μ (4.52)
 = 465 m μ (3.67)

2-(β -Hydroxy-äthyl-amino-)naphthochinon-(1.4) (LVII) 48).

Rote Nadeln aus Alkohol, Schmp. 159-160°.

UV-Spektrum in	Äthanol	n NaOH (50 % Äthanol)
$\lambda_{\text{max.}}$ =	225 m μ (4.21)	= 225 m μ (4.19)
	= 270 m μ (4.38)	= 270 m μ (4.34)
	(= 330 m μ (3.49))	(= 330 m μ (3.50))
	= 450 m μ (3.56)	= 471 m μ (3.46)

2-Amino-naphthochinon-(1.4) (LV) 49). Orange Plättchen aus Alkohol vom Schmp. 204-205°.

UV-Spektrum in Äthanol $\lambda_{\text{max.}}$ = 220 m μ (4.18)
 = 267 m μ (4.32)
 = 330 m μ (3.39)
 = 445 m μ (3.46)

45) Beilst. XIV, I, 430.

46) Beilst. XIV, I, 431.

47) F.Kehrmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 354 (1895).

48) L.F.Fieser u.Mitarbeiter, J.Amer.Chem.Soc. 70, 3215 (1948).

49) L.F.Fieser u.J.L.Hartwell, J.Amer.Chem.Soc. 57, 1482 (1933).

2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XXXIII). In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von F.Kehrmann¹⁶⁾.

2.18 g o-Aminophenol werden in 15 ccm Alkohol in der Wärme gelöst, 5 ccm Eisessig zugefügt und dann portionsweise 1.74 g 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) fein pulverisiert zugefügt. Die sich schnell dunkelrot färbende Lösung wird 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, dann das Lösungsmittel i.V. zur Hälfte abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Der dunkle Niederschlag wird abgesaugt und das Aminochinon mit n NaOH in der Kälte extrahiert. Die grünbraune alkalische Lösung wird mit Essigsäure angesäuert, der dunkle Niederschlag abgesaugt und mehrmals aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 1.6 g 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 203-204°.

Aus dem Rückstand der alkalischen Extraktion werden 350 mg 3.4-Benz-phenoxazon (XXXII) gewonnen.

$C_{16}H_{11}NO_3$ (265.3)	Ber.	C 72.44	H 4.18	N 5.28
	Gef.	72.66	4.39	5.62

UV-Spektrum in:

	Äthanol	0.1 n HCl (50 % Äthanol)	n HCl (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 280 m μ (4.35)	= 260 m μ (4.31)	= 260 m μ (4.29)
	= 480 m μ (3.66)	= 395 m μ (3.87)	= 405 m μ (4.03)
		(= 475 m μ (3.52))	

	Äthanol (50 % Wasser)	0.1 n NaOH (50 % Äthanol)	n NaOH (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 260 m μ (4.31)	= 267 m μ (4.31)	= 267 m μ (4.21)
	= 395 m μ (3.87)	= 295 m μ (4.21)	-----
	(= 475 m μ (3.52))	= 410 m μ (3.69)	= 410 m μ (4.11)
		= 590 m μ (3.68)	= 590 m μ (3.19)

Nach dieser Vorschrift wurden dargestellt:

2-(2-Hydroxy-5-methyl-anilino-)naphthochinon-(1.4) (LIII). Mattrote Plättchen vom Schmp. 213-214°.

$C_{17}H_{13}NO_3$ (279.3)	Ber.	C 73.11	H 4.69	N 5.02
	Gef.	73.39	4.78	5.12

UV-Spektren in:

	Äthanol	n HCl (50 % Äthanol)	0.1 n NaOH (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 265 m μ (4.82)	= 260 m μ (4.26)	= 270 m μ (4.20)
	= 280 m μ (4.26)	(= 280 m μ (4.00))	= 305 m μ (4.02)
	= 395 m μ (3.65)	= 410 m μ (4.06)	= 410 m μ (3.74)
	= 490 m μ (3.60)	----	= 610 m μ (3.53)

2-(2-Hydroxy-3.5-dimethyl-anilino-)naphthochinon-(1.4)(LXII).
Dunkelbraune Nadeln vom Schmp. 178-179°.

UV-Spektren in:

	Äthanol	n HCl (50 % Äthanol)	0.5 n NaOH (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 220 m μ (4.45)	= 220 m μ (4.40)	= 267.5 m μ (4.19)
	= 260 m μ (4.29)	= 255 m μ (4.29)	---
	= 395 m μ (4.15)	= 415 m μ (4.20)	= 410 m μ (4.25)
			= 620 m μ (2.75)

2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XLIII).
1.7 g 2-Amino-4.6-dichlor-phenol und 1.7 g 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 30 ccm 70-proz. Essigsäure 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Kühlen kristallisiert das Aminochinon z.T. schon aus. Es werden 100 ccm Wasser zugefügt, abgesaugt und der rotbraune Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 2.4 g 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino-)naphthochinon-(1.4) in roten Plättchen vom Schmp. 213-214°.

$C_{16}H_9Cl_2NO_3$ (334.2)	Ber.	C 57.49	N 2.71	N 21.22
	Gef.	57.78	3.08	21.77

UV-Spektrum in:

	Äthanol	0.1 n NaOH (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 225 m μ (4.43)	= 240 m μ (4.35)
	= 265 m μ (4.30)	= 270 m μ (4.32)
	= 375 m μ (3.92)	= 315 m μ (4.17)
	= 455 m μ (3.49)	= 570 m μ (3.70)

	n HCl (50 % Äthanol)	5 n HCl (50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 224 $m\mu$ (4.42)	= 224 $m\mu$ (4.40)
	= 262 $m\mu$ (4.30)	= 257 $m\mu$ (4.22)
	= 385 $m\mu$ (4.03)	= 425 $m\mu$ (4.16)

2-(2-Hydroxy-4-nitro-anilino-)naphthochinon-(1.4) (XLVI).
In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von Kehrman³²⁾.

870 mg 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) und 1.5 g 2-Amino-5-nitrophenol werden in 80 ccm Eisessig 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird zur Hälfte eingeeengt und das ausgeschiedene rotbraune Rohprodukt nach Trocknen über KOH aus Nitrobenzol umkristallisiert. Dunkelrote Nadeln vom Zers.-pkt. 272°.

UV-Spektrum in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 237.5 $m\mu$ (4.26)
		= 270 $m\mu$ (4.25)
		= 345 $m\mu$ (4.03)
		= 415 $m\mu$ (4.06)

2-(2-Hydroxy-6-acetyl-anilino-)naphthochinon-(1.4).

300 mg 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon und 150 mg 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) werden in 6 ccm 70-proz. Essigsäure 90 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nun werden unter weiterem Erhitzen 3 mal 1 ccm Wasser zugefügt, wodurch das Produkt beginnt sich kristallin abzuscheiden. Nach Kühlen wird abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Dunkelbraune Nadeln vom Schmp. 214-215°.

$C_{18}H_{13}NO_4$ (307.3)	Ber.	C 70.35	H 4.26	N 4.56
	Gef.	70.10	4.50	4.51

UV-Spektrum in Äthanol	$\lambda_{\max.}$	= 245 $m\mu$ (4.37)
		(= 275 $m\mu$ (4.04))
		= 405 $m\mu$ (4.30)

2-N-Methyl-(2-hydroxy-phenyl-)amino-naphthochinon-(1.4).

1.58 g Naphthochinon-(1.4) werden in 150 ccm Äthanol gelöst und bei 40° 492 mg N-Methyl-o-aminophenol in 18 ccm 50-proz. Essigsäure zugefügt. Die rote Lösung wird nach 30 Stdn. por-

tionsweise i.V. eingeeengt und stets von einem graublauen Produkt abgetrennt. Aus 20-25 ccm der Lösung kristallisiert das Chinon in dunkelroten Plättchen. Es wird durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser gereinigt. Schmp. 198°.

$C_{17}H_{13}NO_3$	(279.3)	Ber.	C 73.11	H 4.69	N 5.02
		Gef.	72.99	4.96	5.57

UV-Spektrum in:	Äthanol	5n HCl
		(50 % Äthanol)
$\lambda_{\max.}$	= 255 $m\mu$ (4.36)	= 252.2 $m\mu$ (4.23)
	(= 295 $m\mu$ (3.44)	= 320 $m\mu$ (3.65)
	= 385 $m\mu$ (4.29)	= 425 $m\mu$ (4.26)

Austauschreaktionen.

- 1) Reaktion von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) mit o-Aminophenol.
 200 mg 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) und 82 mg o-Aminophenol werden in 8 ccm 90-proz. Essigsäure 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die rotbraune Lösung wird auf Wasser gegossen, der hellbraune Niederschlag abgesaugt, mit Benzol extrahiert und wie auf S.74 beschrieben chromatographisch gereinigt. 92 mg 3.4-Benzphenoxazon-(2) (XXXII); Schmp. 192°.
- 2) Reaktion von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) mit o-Phenylendiamin.
 - a) 100 mg Naphthochinon-Derivat werden mit 80 mg o-Phenylendiamin in 5 ccm 90-proz. Essigsäure 1 Std. am Wasserbad erhitzt. Aus der roten Lösung scheidet sich ein roter kristalliner Niederschlag ab. Nach Erkalten wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
 Eine Probe wird mit Benzol extrahiert und die Lösung chromatographisch auf Phenoxazon geprüft. Unter den üblichen Bedingungen bleibt aller Farbstoff am Säulenkopf sitzen, Phenoxazon ist nicht nachweisbar.

Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man aus dem roten Niederschlag 86 mg 3-Hydroxy-1.2-benz-phenazin, dessen IR-Spektrum mit dem von authentischem Material identisch ist.

- b) 265 mg Naphthochinon-Derivat und 108 mg o-Phenylendiamin werden in 15 ccm 90-proz. Essigsäure 1 Std. am Wasserbad erhitzt. Dann werden 5 ccm Wasser zugesetzt und i.V. zur Trockene eingedampft; dieser Vorgang wird 3 mal wiederholt und der Rückstand danach über KOH getrocknet. Anschließend wird der gesamte Rückstand i.V. sublimiert: bei $90^{\circ}/2.10^{-2}$ mm Hg sublimiert eine weiße Substanz vom Schmp. 148° . Sie wird unter den gleichen Bedingungen nochmals sublimiert und liefert nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser o-Aminophenol vom Schmp. 174° (auth. Material Schmp. 178°). Die IR-Spektren von auth. o-Aminophenol und dem Sublimat sind identisch; der Misch-Schmp. zeigt keine Depression.
- 3) Reaktion von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-4-methyl-phenol.
265 mg Naphthochinon-Derivat und 123 mg 2-Amino-4-methyl-phenol werden in 10 ccm Eisessig 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird die braune Lösung in Wasser gegossen, der dunkelbraune Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in 20 ccm Benzol aufgenommen und wie auf S.74 beschrieben chromatographiert. Man erhält 138 mg eines Phenoxazongemischs aus 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) und 3.4-Benz-phenoxazon-(2) (IR spektroskopisch festgestellt). Durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol wird das Gemisch in 110 mg 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) vom Schmp. 209° (rein 212°) und 20 mg 3.4-Benz-phenoxazon-(2) vom Schmp. 189° (rein Schmp. $191-192^{\circ}$) getrennt.
- 4) Reaktion von 2-(2-Hydroxy-5-methyl-anilino-)naphthochinon mit o-Aminophenol:
279 mg Naphthochinon-Derivat und 109 mg o-Aminophenol werden in 15 ccm 90-proz. Essigsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 149 mg Phenoxazongemisch vom Schmp. 161° . Durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol wird es in 124 mg 3.4-

Benz-phenoxazon-(2) vom Schmp. 190⁰ und 12 mg 3.4-Benz-6-methyl-phenoxazon-(2) vom Schmp. 208⁰ getrennt.

5) Reaktion von 2-(2-Hydroxy-anilino-)naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-4.6-dichlor-phenol:

265 mg Aminochinon und 354 mg 2-Amino-4.6-dichlor-phenol werden in 25 ccm Eisessig 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Benzol extrahiert und wie auf S.77 beschrieben an Aluminiumoxyd (Woelm, sauer Akt.III) chromatographiert. Man erhält 81 mg 3.4-Benz-6.8-dichlor-phenoxazon vom Schmp. 221⁰.

Nach dem gleichen Verfahren wurden die auf S. 42-45 beschriebenen Austauschreaktionen durchgeführt.

Reaktion von substituierten Aminochinonen mit o-Amino-phenolen und o-Phenylendiamin. (vergl. Tabelle 6 S.41).

1) Reaktion von 2-(β-Hydroxy-äthyl-amino-)naphthochinon-(1.4) mit 2-Amino-4-methyl-phenol:

217 mg Aminochinon und 123 mg 2-Amino-4-methyl-phenol werden in 10 ccm 90-proz. Essigsäure 1 Std. am Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert ein Teil des Aminochinons wieder aus. Es wird abgesaugt, das Filtrat in Wasser gegossen und der ausfallende Niederschlag nach Trocknen in Benzol aufgenommen. Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt.II) wird kein Phenoxazon isoliert (vergl. die Aufarbeitung auf S.75). Bei Elution mit reinem Essigester wandert eine gelbrote, gelb abtropfende Zone, aus der weiteres Aminochinon isoliert wird. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man insgesamt 182 mg 2-(β-Hydroxy-äthyl-amino-)naphthochinon-(1.4) vom Schmp.158⁰ zurück. Der Misch-Schmp. mit auth. Material zeigt keine Depression.

2) Reaktion von 2-(2-Methoxy-anilino)-naphthochinon-(1.4) mit o-Phenylendiamin.

139 mg Aminochinon und 50 mg o-Phenylendiamin werden in 5 ccm Eisessig 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Die rote Lösung wird auf Wasser gegossen und der erhaltene Niederschlag aus Benzol an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt.II) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol/Essigester (1:1) werden 132 mg Aminochinon zurückgewonnen.

Nach dem gleichen Verfahren wurden die in Tabelle 6 auf Seite 41 zusammengestellten Versuche ausgeführt.

9.11-Dichlor-12a-äthoxy-benzo-(c)-phenoxazinon-(5) (LXIV):

660 mg 2-(2-Hydroxy-3.5-dichloranilino)-naphthochinon-(1.4) werden in 90 ccm abs.Äthanol/Salzsäure gelöst. Die zuerst rote Lösung ist nach 10-stdg. Stehen bei Raumtemperatur dunkelgelb. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unterhalb 40° bleibt das gelbe Hydrochlorid des Phenoxazinons LXIV amorph zurück. Es wird i.V. über KOH getrocknet; 710 mg.

150 mg Hydrochlorid werden in 170 ccm Äthanol unter Erwärmen gelöst und die hellgelbe Lösung sofort mit Wasser versetzt. Der ausfallende blaßgelbe Niederschlag wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Bicarbonatlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abdestillieren des Äthers bleibt ein hellgelber Rückstand, aus dem durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 59 mg reines Phenoxazinon LXIV gewonnen werden. Schmp. 209-210°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ (362.2)	Ber.	C 60.06	H 3.34	N 3.88
	Gef.	59.88	3.48	4.00
	Ber.	Cl 19.60		
	Gef.	19.51		

UV-Spektrum in Äthanol

$\lambda_{\text{max.}}$	= 225 $\text{m}\mu$ (4.40)
	= 260 $\text{m}\mu$ (4.28)
	= 380 $\text{m}\mu$ (4.23)

Titration des Hydrochlorids:

Das IR-Spektrum des Hydrochlorids zeigt eine Ammoniumbande bei 3.85μ und eine Carbonylbande bei 6.10μ (s.S. 55).

180 mg Hydrochlorid werden in 30 ccm Wasser aufgeschlämmt, kurz auf dem Wasserbad erwärmt und mit 0.1 n NaOH gegen Methylrot titriert. Verbrauch an 0.1 n NaOH = 4.16 ccm (theoret. Verbrauch für 1 Äquivalent HCl = 3.91 ccm).

UV-Spektrum des Hydrochlorids in Äthanol:

$\lambda_{\text{max.}}$	= 225 m μ (4.40)
	= 260 m μ (4.25)
	= 380 m μ (4.22)

Acetalspaltung:

Wird eine Probe des Phenoxazinons LXIV in Äthanol/Wasser gelöst, mit einigen Tropfen n HCl versetzt und erwärmt, so scheiden sich beim Stehen bei Raumtemperatur innerhalb 12 Stdn. rote Nadeln des 2-(2-Hydroxy-3.5-dichlor-anilino-) naphthochinons-(1.4) vom Schmp. $213-214^{\circ}$ ab.

Lebenslauf

Wolfram Schäfer; am 24. Februar 1931 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Schäfer in Mannheim geboren. Von 1937 bis 1941 besuchte ich die Grundschule in Mannheim und Heidelberg, von 1941 - 1951 das Realgymnasium in Heidelberg.

Im WS 1951/52 begann ich das Chemiestudium an der Technischen Hochschule in Darmstadt, wo ich im Herbst 1953 das Vordiplom bestand. Danach setzte ich das Studium an der Universität Tübingen fort. Nach der Diplomprüfung begann ich im Frühjahr 1956 am Max-Planck-Institut für Biochemie in Tübingen, später in München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Butenandt mit der Diplomarbeit an die sich die Doktorarbeit anschloß.

